Die Bedeutung der Anisozytose für die cytologische Differenzierung von benignen und malignen Strumen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Alfred Bramkamp
aus Essen

Bonn 1980

Die Bedeutung der Anisozytose für die cytologische Differenzierung von benignen und malignen Strumen

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von
Alfred Bramkamp
aus Essen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Prof. Dr. H. Wuttke
2. Gutachter : Prof. Dr. G. Oberhoffer

Aus der Medizinischen Universitäts-Poliklinik Bonn
Direktor: Professor Dr. F. Krück

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: R. Schwarzbold, Witterschlick

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Literatur	6
Die klinische Bedeutung der Struma	6
Die diagnostische Problematik der Struma	7
Die Struma maligna (Klinik, Zytologie, Prognose)	10
Methodik	17
Klinik und Beobachtungsgut	17
Szintigraphie	17
Zytologie	19
Mikroskopie	20
Mikrophotographie	21
Planimetrische Morphometrie	21
Histologische Klassifizierung	22
Ergebnisse	23
Klinische Befunde und Altersverteilung	23
Szintigraphische, zytologische und histologische Ergebnisse	24
Fehlerrechnung der planimetrischen Ergebnisse	27
Ergebnisse der planimetrischen Untersuchungen	28
Diskussion	81
Zusammenfassung	84
Literaturverzeichnis	85
Lebenslauf	95

Einleitung

Die Notwendigkeit der Frühdiagnostik der Struma maligna ergibt sich aus der Beobachtung, daß zum Zeitpunkt der Diagnosestellung bereits 87,5 % der Malignome über den Ursprungsort hinaus ausgebreitet sind und damit nicht mehr radikal operabel (5).
Andererseits erfordert die Karzinominzidenz von 2 - 5 % aller szintigraphisch nicht speichernden Strumen (37) eine gezielte und aufwendige Diagnostik zur Vermeidung unnötiger chirugischer Eingriffe. Die Zytodiagnostik mittels Feinnadelpunktion ermöglicht hier mit einer diagnostischen Trefferquote von etwa 90 % (27,23,15,71) eine hohe Aussagekraft. Durch die ergänzende Histologie reduziert sich das Risiko falsch negativer Diagnosen auf etwa 3 % (31,53).
Die Zytologie beinhaltet die Möglichkeit, an Hand zytomorphologischer Merkmale Aussagen über die Pathomorphologie von Schilddrüsenerkrankungen zu machen. Bei dem zytologischen Kriterium der Anisozytose konnte Nilson charakteristische Unterschiede im Verhalten benigner und maligner Zellen nachweisen. So zeigt das Follikelepithel gutartiger Strumen in Punktionsabstrichpräparaten, durch die Abflachung der Kerne im Abstrich übrigens deutlicher als in histologischen Schnitten, die Bildung einer oder mehrerer Kerngrößenklassen. Diese Kumulierung des Zellkernvolumens in bestimmten Größenordnungen weist dabei eine geometrische Progression auf (1: 2: 4 etc.), das Jacobj-Phänomen (50), analog der Vermehrung des DNA-Inhaltes der Zellkerne - HDC-Nuclei (51). Diese diskontinuierliche Anisokaryose läßt sich bei den Kernen maligner Tumoren nicht nachweisen. Stattdessen findet sich eine diskontinuierliche Anisokaryose (48).

Ausgehend von dieser Beobachtung wurden der Untersuchung folgende Fragen zugrundegelegt:

Läßt sich durch die Morphometrie ein unterschiedliches Verhalten der Kerngrößenklassen gutartiger und maligner Zellen nachweisen und - falls dies zutreffen sollte - welche Bedeutung die Anisokaryose für die zytologische Differenzierung der benignen und malignen Struma gewinnen kann.

Literatur

Die klinische Bedeutung der Struma

Die sicht- und / oder tastbare Vergrößerung der Schilddrüse ist mit über 90 % das häufigste Erscheinungsbild einer Erkrankung dieses Organs (36).

Die von der WHO vorgegebene Klassifizierung der Struma beruht auf klinischen Parametern: Es handelt sich um den Grad I, wenn das Halsrelief gerade sichtbar verändert ist; Grad II kennzeichnet die deutlich vergrößerte Schilddrüse bis zu Faustgröße; Grad III ist Strumen vorbehalten, die infolge ihrer Ausdehnung schon zu Verdrängungen und damit organischen Komplikationen führen, wie Stridor, Dyspnoe, Schluckbeschwerden sowie Irritationen des N. recurrens mit Heiserkeit und des Halssympathicus mit Schwitzen, Parästhesien im Kopf- und Brustbereich (22,80).

Ursache der Kropfbildung sind eine Reihe endogener und exogener Faktoren. Bei den endemisch bedingten Strumen, bei der rund 10 % der Bevölkerung betroffen sind (61), ist der Jodmangel die bedeutendste Ursache. Die sporadische Struma tritt auf infolge genetisch bedingter Störung der Hormonsynthese (Konstitutionelle Struma), vor der Pubertät als Juvenilenstruma, in der Schwangerschaft, der Laktation, dem Klimakterium, bei Kälte, bei unphysiologischem Jod- und / oder Eiweißverlust durch die Nieren oder den Darm und als iatrogene Struma durch Einnahme von Medikamenten, die die Jodaufnahme (Thiocyanat) oder die Hormonsynthese (Thioharnstoff) hemmen.

Klinisch unterscheidet man die Struma diffusa und Struma nodosa, wobei die Knotenstruma häufig aus der diffusen hervorgeht. Pathologisch-anatomisch liegt der Struma die Entzündung, die diffuse oder noduläre Hyperplasie, das Adenom und das Malignom zugrunde.

Die diagnostische Problematik der Struma

Die diagnostischen Schwierigkeiten, die das klinische Bild einer Struma bietet, beruhen auf der mannigfaltigen Pathomorphologie des Symptoms " Struma ", die letztendlich ohne Gewinnung von Histologie nicht geklärt werden können.

Allgemein sind unabdingbarer Bestandteil einer erschöpfenden Diagnostik der klinische Befund, die Invitro-Diagnostik, die Szintigraphie als nuklearmedizinische In-vivo-Diagnostik, die Zytodiagnostik und Operation:

Der klinische Befund

Die körperliche Untersuchung beinhaltet die Prüfung, ob es sich um eine diffuse oder modöse Struma handelt, ob ein Solitärknoten oder multiple Noduli der Schilddrüse vorliegen. Auch Konsistenz, Oberfläche und Verschieblichkeit des Gewebes sowie das Vorkommen von drüsennahen Lymphknoten finden bei der klinischen Untersuchung Berücksichtigung.

In-vitro-Untersuchung

Die In-vitro-Untersuchung dient der Bestimmung der Hormonkonzentrationen im Serum.

Das Szintigramm

Die intravenöse Applikation von 99^{m}-Tc in Form von 99^{m}-Tc-Pertechnetat oder ^{131}J-Natriumjodid führt zur selektiven Anreicherung des radioaktiven Jod in den Thyreozyten der Schilddrüse. Das funktionstüchtige Schilddrüsengewebe ist durch eine homogene Struktur gekennzeichnet. Verschiedene Ursachen äußern sich in einer lokalen oder diffusen Inhomogenität: Dekompensierte und kompensierte autonome Adenome beruhen auf einer Steigerung des thyroidalen Jodumsatzes, sie sind szintigraphisch als isolierte Bezirke der Nuklidanreicherung erkennbar, früher als "heiße" bzw. "warme Knoten" bezeichnet.

Nur sehr selten stellen sie ein Malignom in dieser Weise dar (4).

Die Ursache eines Knoten-Bezirkes fehlender Nuklidaufnahme, früher "kalte Knoten" genannt, sind inaktive, benigne Adenome, degenerative Prozesse wie Blutungen, Fibrosierungen, kolloidzystische Verkalkungen, und Malignome. Über die Häufigkeit der Malignome liegen unterschiedliche Ergebnisse vor:

Untersucher	Jahr	Kalte Knoten	Malignität in %
Perlmutter	(63)	219	21
Greene	(64)	keine Angabe	30
Groesbeck	(64)	88	10
Attie	(60)	63	24
Horst	(61)	154	27
Meadows	(61)	67	24
Ernst	(62)	77	29
Zuckschwerdt	(56)	99	23
Becker	(57)	109	23
Shimaoka	(59)	140	14,2
Börner	(65)	52	9,5
Gibbs	(65)	25	24
Kuhn	(65)	keine Angabe	20 - 30
Bay	(66)	650	16
Pörtener	(67)	159	15,7
Schacht	(70)	167	5,7
Junginger	(72)	303	10

Bis zu 60 % aller Szintigramme ergeben die Diagnose eines kalten Knotens (15). Bei einem Anteil von 10 % Malignomen bei kalten Knoten (16,57,64) erhob sich zwangsläufig die Forderung nach Operation aller szintigraphisch "kalten Knoten" (65,81).

Jedoch die Operationsmortalität mit 0,1 %, die Komplikationen einer Hypothyreose, eines Hypoparathyreoidismus und einer Recurrensparese (66) sowie die Einführung der Schilddrüsenzytologie als Ergänzungsmethode führten zur Abkehr von dieser Forderung (82,83).

Schilddrüsenzytologie

Die Punktionszytologie beinhaltet an Hand zytomorphologischer Merkmale die Möglichkeit, Aussagen über die Pathomorphologie von Schilddrüsenerkrankungen zu gewinnen. Die zytologischen Veränderungen betreffen sowohl den Zellkern selbst wie auch die Nukleolen und das Zytoplasma. In guten Ausstrichpräparaten von Schilddrüsengewebe finden sich nicht-schilddrüsenspezifische Zellen (periphere Blutzellen, Zellen des retikuloendothelialen und lymphatischen Systems) und schilddrüsenspezifische Elemente (Kolloid, Thyreozyten, Makrophagen und Bindegewebszellen). Bei Malignomen können darüberhinaus atypische Zellen aufgefunden werden. Normalerweise zeigen die Malignomzellen eindeutige Veränderungen. Beweisend sind jedoch nicht einzelne Atypien, sondern die Kombination verschiedener Zellveränderungen (76). Als zytologische Tumormerkmale gelten (73,76):

Zellreichtum
Doppelkernigkeit
Zellkernüberlappung
Nukleolenatypien
1. Vermehrung
2. Vergrößerung
3. Deformierung (Nukleolenirregularität)

Zytoplasmaatypien
1. Anisozytose
2. unregelmäßige Lagerung des Zytoplasmas
3. verstärkte Basophilie

Zellkernatypien

1. Hyperchromasie
2. Unruhige Kernchromasiestruktur
3. Unregelmäßige Verdickung der Kernmembran
4. Patholigsche Mitosen
5. Verschiebung der Kern-Zytoplasmarelation zugunsten des Kernes
6. Anisokaryose mit der Tendenz zur Kernhypertrophie

Die Struma maligna (Klinik, Zytologie und Prognose)

Malignome sind gekennzeichnet durch schnelles Wachstum und das Auftreten von schmerzlosen, häufig mit der Umgebung verbackenen Solitärknoten.

Infolge des raschen Tumorwachstums entwickelt sich ein reduziertes Allgemeinbefinden mit mechanischen Komplikationen wie Schluckstörungen, Heiserkeit, Stauungszeichen, Verdrängung und Kompression von Trachea und Kehlkopf. Eine Dyspnoe macht sich besonders im Liegen bemerkbar. Daneben zeigen sich gelegentlich eine Fixierung der Haut über der Prominenz, vergrößerte zervikale und supraklavikuläre Lymphknoten, Hals-, Ohren- und Hinterhauptsschmerzen.

Als Frühsymptom kann nur das Auftreten eines rasch wachsenden Solitärknotens gelten, zumal bei Jugendlichen und jüngeren Erwachsenen.

Alle anderen Symptome sind Kennzeichen eines fortgeschrittenen Wachstumsstadiums, in dem der Tumor häufig schon die Organgrenzen durchbrochen hat.

Die zytologische Klassifizierung richtet sich nach der histologischen Einteilung.

Entsprechend den Vorschlägen der WHO und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie unterscheidet man (32,40):

I. Epitheliale Tumoren

a. Gutartige

1. Follikuläre Adenome
2. Andere Adenome

b. Maligne

1. Follikuläre Karzinome
2. Papilläre Karzinome
3. Pflasterzellkarzinome
4. Undifferenzierte Karzinome
   (Spindelzell-, Riesenzell-, Kleinzelliger Typ)
5. Medulläre Karzinome

II. Nicht epitheliale Tumoren

a. Gutartige

b. Maligne

1. Fibrosarkom
2. Andere Sarkome

III. Verschiedene Tumoren

1. Karzinosarkome
2. Maligne Hämangioendotheliome
3. Maligne Lymphome
4. Teratome

IV. Metastasen

V. Unklassifizierbare Tumoren

VI. Tumorartige Veränderungen

Die Bedeutung der Gruppen II bis VI ist ihrer Häufigkeit entsprechend gering. Das gleiche gilt für das Pflasterzellkarzinom aus der Gruppe der malignen epithelialen Tumoren.

Praktisch bedeutsam sind also nur das follikuläre Karzinom, das papilläre Karzinom, das undifferenzierte oder anaplastische Karzinom sowie das medulläre Karzinom:

Das follikuläre Karzinom

Die Entwicklung des gut differenzierten follikulären Karzinoms verläuft ebenso wie die des papillären Karzinoms symptomarm. Die Knoten sind palpatorisch von Adenomen nicht zu unterscheiden, im Szintigramm zeigt sich meist keine Speicherung.

Im zytologischen Bild finden sich follikelähnliche Komplexe mit hohem Epithel, die Lumina der Follikel enthalten zumeist kein Kolloid (Pseudofollikel), die Thyreozyten weisen sehr häufig starke Atypien auf. Die Chromatinstruktur ist vergröbert, die Kerne variieren in ihrer Größe. Die Nukeolen sind häufig vermehrt und vergrößert, die Zytoplasmagrenzen unscharf.

Trotz dieser typischen Kennzeichen ist die Diagnose nicht immer eindeutig zu stellen, zumal alle Varianten vom gutartigen Adenom bis zum malignen Onkozytom vorkommen (7,67). Histologisch können sich eindeutigere Befunde ergeben, da das follikuläre Karzinom häufig in die Blutgefäße einbricht und sehr früh in den Knochen metastasiert. Oft ist nur auf Grund des Auftretens von Metastasen die Diagnose eines follikulären Karzinoms möglich. Haferkamp e.a. (19) errechnet für das follikuläre Karzinom einen Anteil von ungefähr 15 % für alle Schilddrüsenkarzinome. Frauen finden sich häufiger unter den Karzinomträgern als Männer, der Altersgipfel liegt in dem Bereich von 20 bis 40 Jahren. Die 5 Jahre-Überlebensquote nach Operation beträgt zwischen 50 und 70 Prozent.

Das papilläre Karzinom

Das papilläre Karzinom erscheint häufig multipel in beiden Schilddrüsenlappen in Form von sehr kleinen Knoten (bis 1 cm Durchmesser). Ebenso wie das follikuläre Karzinom metastasiert es frühzeitig, vornehmlich jedoch in die regionären Lymphknoten des Halses. Erst später werden Knochen, Gehirn und Lunge befallen.

Zytologisch erkennt man ausgereifte Epithellen mit deutlichen Zytoplasmagrenzen. Neben papillären Formationen sind häufig auch follikuläre Strukturen und zystische Veränderungen anzutreffen.

Typisch sind die sogenannten Pseudonukleolen, helle atypische Kerne mit großen Vakuolen. Ein weiteres wichtiges zytodiagnostisches Kriterium sind neben den Pseudonukleolen Psammonkörperchen.

Manchmal ist differentialdiagnostisch eine Thyreoiditis zu erwägen, wenn in den genannten Präparaten lymphozytäre Zellen und Riesenzellen das zytologische Bild beherrschen.

Das papilläre Karzinom ist der häufigste Schilddrüsentumor, sein Anteil am Gesamtaufkommen aller Schilddrüsenkrebse beträgt zwischen 50 und 60 %. Wie auch beim follikulären Karzinom ist der Prozentsatz der betroffenen Frauen unter den Karzinomträgern wesentlich höher. Der Altersgipfel entspricht mit 20 bis 40 Jahren dem des follikulären Karzinoms. Häufig liegt bei diesen Patienten in der Anamnese eine Jahre zurückliegende Bestrahlung wegen des Verdachtes eines malignen Lymphomes vor. Insgesamt ist die Prognose des papillären Karzinoms, hauptsächlich wegen der rechtzeitigen Erkennung durch frühzeitig auftretende Lympfknotenschwellungen, günstiger als beim follikulären Karzinom. Die Heilungsrate beträgt 90 bis 100 % selbst bei einseitigen Lymphknotenmetastasen. Die Prognose verschlechtert sich

zusehends bei Infiltration des Tumors in die Umgebung der Schilddrüse sowie bei Auftreten des Karzinoms nach dem 40. Lebensjahr, vor allem weil hier die Übergangsformen zum follikulären Karzinom häufiger werden.

Die undifferenzierten Karzinome

Die undifferenzierten Karzinome sind äußerst bösartig, bereits wenige Monate nach Entdeckung der Karzinome sind trotz operativer Maßnahme oder Strahlentherapie bereits die Hälfte der befallenen Träger verstorben.

Sehr frühzeitig infiltrieren diese undifferenzierten Karzinome vor allem in die Trachea, die Arteria carotis und die Vena jugularis. Ebenfalls sehr früh kommt es zur Metastasierung in die regionären Lymphknoten des Halses, in die Knochen und die Lungen.

Im zytologischen Ausstrich treten kleinzellige, spindelzellige und riesenzellige Varianten auf, was für Prognose und Therapie jedoch ohne Bedeutung ist.

Das anaplastische kleinzellige Karzinom enthält Tumorzellen, die wenig größer sind als Lymphozyten; der Zytoplasmasaum ist meist nicht erkennbar schmal. Differentialdiagnostisch muß ein malignes Lymphom ausgeschlossen werden. Das spindelzellige Karzinom ist gegen das spindelzellige Sarkom abzugrenzen.

Bei allen Varianten zeigen sich zahlreiche Tumorzellen, die isoliert oder in kleinen Verbänden lagern. Die Zellen weisen eine deutliche Polymorphie auf, die Kerne sind sehr groß und ebenfalls polymorph, außerdem stark vakuolisiert und mitosereich. Kolloid ist kaum zu finden. Der Anteil der undifferenzierten Karzinome liegt bei 10 %, Frauen sind häufiger betroffen. Der Altersgipfel liegt zwischen dem 50. und 80.

Lebensjahr. Wie schon oben erwähnt, ist die Prognose sehr schlecht.

Das medulläre Karzinom

Das medulläre Karzinom entwickelt sich aus den parafollikulären Zellen, auch als C-Zellen bezeichnet, die das Calcitonin bilden, als Gegenregulatoren zu den Epithelkörperchen, die das Parathormon bilden. Eine massive Calcitoninbildung muß beim Menschen jedoch keine physiologisch bedeutsame Auswirkung haben. So kann die massive Erhöhung des Calcitonins im Blut beim C-Zell-Karzinom ohne Symptome bleiben. Erst wenn das Tumorwachstum soweit fortgeschritten ist, daß es zur Knotenbildung in der Schilddrüse kommt, ergibt sich ein klinischer und szintigraphischer Befund. In diesem Stadium ist es jedoch meist schon zur Metastasierung gekommen, vornehmlich in das Skelett, die Lunge und Leber.

Die zweite sporadisch auftretende Form des C-Zell-Karzinoms macht sich schon früh durch therapieresistente Diarrhoen und eine Flushsymptomatik im Sinne des paraneoplastischen Syndroms bemerkbar. Dies führt man auf eine zusätzliche Sekretion vasoaktiver Stoffe wie Serotonin, Histamin und der Prostaglandine zurück (11,79).

Die dritte Form des C-Zell-Karzinoms tritt familiär gehäuft auf. Sie ist häufig mit anderen endokrin aktiven Tumoren kombiniert, wie dem Phaeochromozytom und einem Hyperparathyreoidismus (6). Daneben finden sich Neurinome in der Mundhöhle, an der Zunge und den Augenlidern. In Verbindung mit dem Phaeochromozytom und dem Hyperparathyreoidismus wird das familiär auftretende C-Zell-Karzinom als Sipple-Syndrom bezeichnet.

Nach einer mittleren Wachstumsdauer von fast einem Jahr zeigen alle drei Formen die gleiche Spätsymptomatik: Struma, bei etwa der Hälfte der Patienten, Dyspnoe, Dysphagie, Nackenschmerzen und Heiserkeit. Darüberhinaus finden sich häufig multiple, derbe Knoten in der Schilddrüse und vergrößerte, schlecht verschiebliche Lymphknoten im Halsbereich.

Histologisch sieht man in Strängen und Haufen angeordnete atypische Zellen. Die reichliche Ablagerung von Amyloid im Struma ist charakteristisch für diese Karzinomform.

5 % aller Schilddrüsenkarzinome sind C-Zell-Karzinome. Bei den sporadischen Formen, die etwa 80 % bis 90 % aller C-Zell-Karzinome stellen, findet sich ein Häufigkeitsgipfel im mittleren Lebensalter; dagegen zeigt die familiäre Form ihr stärkstes Auftreten bereits vor dem dreißigsten Lebensjahr. Frauen werden etwas häufiger befallen als Männer (1,3 : 1). Bei Operation des Karzinoms ohne erfolgter Metastasierung besteht eine vollständige Heilungschance. Ist der Tumor jedoch schon in die regionären Lymphknoten metastasiert, so liegt die 5-Jahre-Überlebenszeit bei 50 %.

Die Prognose des C-Zell-Karzinoms ist somit schlechter als beim follikulären und papillären Karzinom, aber besser als beim undifferenzierten Karzinom der Schilddrüse.

Methodik

1. Klinik und Beobachtungsgut

Für die vorliegende Untersuchung wurden die Befunde von 28 Patienten ausgewertet, 25 davon weiblich und 3 männlich.

Nach den klinischen Untersuchungsbefunden handelt es sich bei allen um eine Struma nodosa. Die laborchemischen Untersuchungen (T_3-Test, T_3-RIA, T_4-RIA) bestätigten die ausgeglichene enthyreote Stoffwechsellage.

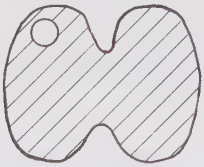
2. Szintigraphie

Im Anschluß an die klinische Untersuchung wird ein Szintigramm angefertigt (Gerät FHT 807 A, Frieseke & Hoepfner).

Die Auswertung der eigenen Szintigramme erfolgt nach Parametern, die 4 Typen des sog. "kalten" Knotens differenzieren:

TYP I

Der tastbare Knoten projeziert sich in seiner ganzen Ausdehnung auf einen Schilddrüsenlappen und führt zu einer vollständigen Aktivitätsaussparung.

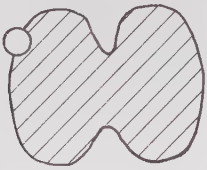


Szintigraphischer Befund
(in Frontalebene)

Organischer Befund
(in Vertikalebene)

TYP II

Der tastbare Knoten befindet sich nur teilweise im Schilddrüsenlappen, im Szintigramm findet sich zwar eine vollständige Aktivitätsaussparung mit radioaktiven Substanzen, diese entspricht jedoch nicht der vollen Ausdehnung des kalten Knotens.

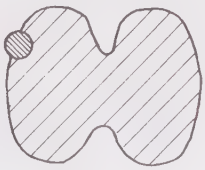


Szintigraphischer Befund
(in Frontalebene)

Organischer Befund
(in Vertikalebene)

TYP III

Der tastbare Knoten liegt wie beim Typ II nur teilweise im Schilddrüsenlappen, da er jedoch sehr weit vorne lokalisiert ist, liegt genügend Aktivität speicherndes Gewebe hinter ihm, um noch zur Darstellung zu kommen. Im Szintigramm findet sich ein umschriebener Bezirk mit herabgesetzter Aktivität, der ebenfalls nicht der gesamten Größe des tastbaren Knotens entspricht.

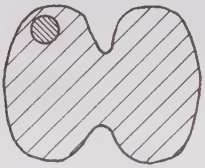


Szintigraphischer Befund
(in Frontalebene)

Organischer Befund
(in Vertikalebene)

TYP IV

Der tastbare Knoten projeziert sich, wie beim Typ I, in seiner gesamten Ausdehnung auf den Schilddrüsenlappen. Hinter dem Knoten liegen jedoch, wie beim Typ III, genügend Radioaktivität speichernde Bezirke, die noch zur Darstellung kommen. Im Szintigramm findet sich also eine gegenüber der Umgebung verringerte Aktivitätsbelegung, die der gesamten Ausdehnung des tastbaren Knotens entspricht.



Szintigraphischer Befund
(in Frontalebene)

Organischer Befund
(in Vertikalebene)

3. Zytologie

Die Indikation zur Schilddrüsenpunktion war gegeben, wenn im Szintigramm einer der Befundkonstellationen Typ I - IV vorlag. Dabei haben wir eine 10 ml Einmalspritze und eine dünne Kanüle der Stärke 12 - 14 eingesetzt.

Für die Punktion befindet sich der Patient in liegender Stellung mit rekliniertem Kopf. Die Haut über der zu punktierenden Stelle wird desinfiziert, anschließend der tastbare Knoten zwischen Daumen und Zeigefinger der linken Hand fixiert, während die Spritze den Knoten punktiert.

Bei der Aspiration des Zellmaterials schiebt man die Spritze in verschiedene Richtungen des Knotens vor, um genügend und repräsentatives Zellmaterial zu erhalten. Das Punktat wird dann zwischen zwei Objektträgern ausgestrichen. Um Artefakte zu vermeiden, wird das Material dabei nicht gequetscht. Die Präparate werden luftgetrocknet und nach der Pappenheim-Methode (kombinierte May - Grünwald - Giemsa Färbung) gefärbt.

4. Mikroskopie

Zur anschließenden photographischen Erfassung der Zellen ist es wichtig, die Präparate auf Zellansammlungen zu untersuchen, andererseits dürfen die Zellen nicht zu dichtgedrängt liegen, da hier einerseits die Gefahr von Artefakten durch den Ausstrich größer ist, andererseits die Abplattung bei kumulierten Zellverbänden nicht möglich ist bzw. zu falschen Ergebnissen führen muß. Infolgedessen wurden die Ausstriche vor allem auf isoliert gelegene Zellansammlungen von durchschnittlich 10 bis 5 Zellen pro Gesichtsfeld hin untersucht, die nicht gedrängt lagen, für die photographische Registrierung aber auch ausreichendes Material boten. Die ausgewählten Stellen wurden dann markiert, um später ein schnelles Aufsuchen zu gewährleisten.

Für die anschließende photographische Registrierung wurden nur Präparate der Strumen berücksichtigt, die einen Stichprobenumfang von ungefähr 200 Zellen aufwiesen, um ein für die statistische Auswertung vergleichbares Kollektiv zu erhalten.

5. Mikrophotographie

Als Aufsetzkamera verwandten wir eine Contavex, Zeiss Ikon, die mit automatischer Belichtungszeit zu arbeiten erlaubt. Als Film benutzten wir einen Ilford-Film mit mittlerer Empfindlichkeit (14 DIN).

Mit Hilfe des Einstellokulars wird dann die Zellebene aufgesucht. Auf dem mit der Kamera verbundenen Belichtungsmesser wird die Filmempfindlichkeit eingestellt, die Belichtungszeit abgelesen und der Kameraverschluß entsprechend gerichtet. Bei sehr langen Belichtungszeiten werden zur Kontrolle Aufnahmen mit halber, beziehungsweise doppelter Belichtungszeit gemacht.

Die Berechnung der Vergrößerung berücksichtigt den Okularvergrößerungsfaktor (12,5), den Kamerafaktor (0,5), sowie die Objektivvergrößerung (40,0). Die belichteten Filme werden anschließend auf 18 x 24 - Bildern vergrößert (Faktor 50). Es ergibt sich also eine Gesamtvergrößerung von 12500.

6. Planimetrische Morphometrie

Die Zellmorphometrie erfolgte mittels eines Aristo-Polarplanimeters, Typ 1130 L, mit verstellbarer Fahrarmeinstellung.

Die zu umfahrende Zellfläche A ergibt sich aus dem Produkt der Noniuseinheit N und der Differenz D der vor und nach der Umfahrung. Es gilt:

$$A = D \times N$$

Vor Bestimmung der Zellkernflächen erfolgte die Eichung des Polarplanimeters durch Umfahren einer geeigneten Kontrollfläche; wir wählten ein Quadrat der Seitenlänge 10 cm.

Nach obiger Formel berechnet sich der Sollflächeninhalt von 100 cm^2. Es kann nun entweder für eine feste Wahl der Noniuseinheit N eine beliebige Fahrarmlänge gewählt werden oder umgekehrt für eine gewählte Fahrarmlänge die Noniuseinheit N berechnet werden.

Im vorliegenden Fall richteten wir die Fahrarmlänge gerade so ein, daß sich als Noniuseinheit $N = 1\ cm^2$ ergab. Damit entspricht die sich aus der Umfahrung ergebende Differenz D der zu ermittelnden Zellkernfläche A.

7. Histologische Klassifizierung

16 Patienten waren im Johanniterkrankenhaus, Bonn (Chefarzt Dr. R. Haan) operiert worden, 12 Patienten in der Chirurgischen Klinik der Universitätsklinik Bonn (Direktor Prof. Dr. Steltzner).

Die Beurteilung der Feingeweblichen Struktur erfolgte im Pathologischen Institut der Universität Bonn (Direktor Prof. Dr. P. Gedigk). Die histologische Einteilung richtete sich nach den Vorschlägen der WHO und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

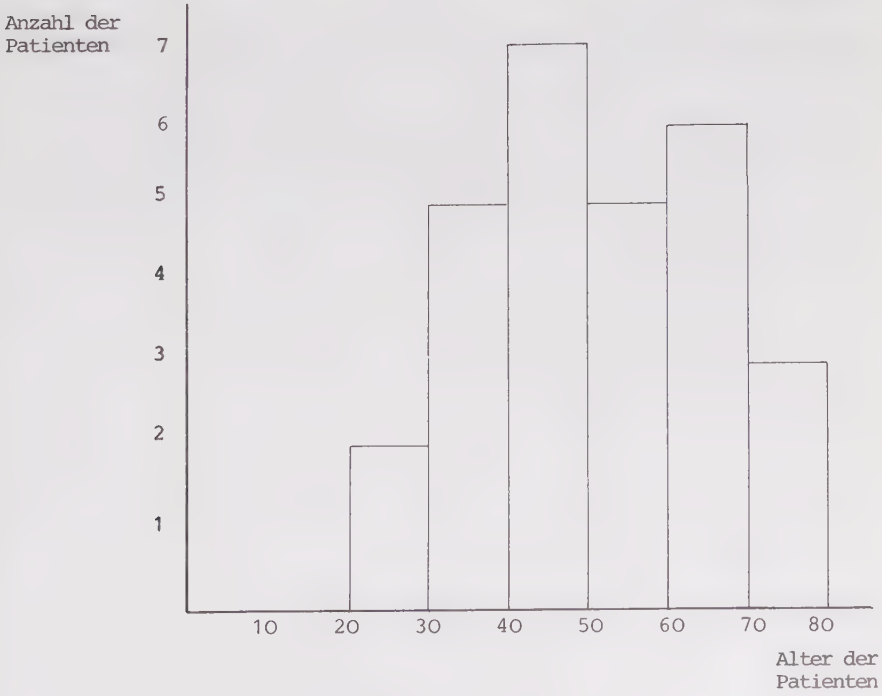
Ergebnisse

1. Klinische Befunde und Altersverteilung

Alle 28 Patienten, deren Befunde im Rahmen der vorliegenden Arbeit ausgewertet wurden, wiesen eine Struma nodosa auf, die Bestimmung des Gesamtthyroxins im Serum (T_4-Test), der Bindungskapazität für Trijodthyronin (T_3-Test) sowie des Gesamttrijodthyronins im Serum (T_3-RIA) ergaben Werte im Normbereich, alle Patienten befanden sich auch klinisch in einer ausgeglichenen Stoffwechsellage.

Die Altersverteilung zum Zeitpunkt des operativen Eingriffes ergibt folgendes Bild:

Tabelle 1: Altersverteilung der 28 Patienten zum Zeitpunkt der Operation



2. Szintigraphische, zytologische und histomorphologische Ergebnisse

Die Tabellen 2 - 3 geben einen Überblick über die szintigraphischen, zytologischen und histologischen Ergebnisse.

Die erste Spalte enthält die numerische Einteilung der untersuchten Patienten entsprechend den zytologischen Präparatenummern.

In der zweiten Spalte folgt die szintigraphische Auswertung gemäß der im methodischen Teil dieser Arbeit durchgeführten Einteilung der kalten Knoten in 4 Typen.

Spalte drei enthält die Beurteilung der punktionszytologischen Untersuchungen. Zur besseren Übersichtlichkeit werden hier lediglich die Kriterien " Unauffällig " und " Malignitätsverdächtig " aufgeführt. (Unauffällig-B, Malignitätsverdächtig-M).

In der vierten Spalte sind die Ergebnisse der histologischen Untersuchung aufgeführt. Aufgeführt sind die noduläre Hyperplasie (NH) und das Adenom (Ad) sowie die regressiven (R), makro- (Ma) und mikrofollikulären (Mi) Veränderungen. Bei den Karzinomen folgt die Einteilung den Vorschlägen der WHO und der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie.

(FC - Follikuläres Karzinom
PC - Papilläres Karzinom
AC - Anaplastisches Karzinom
HA - Hämangiopericytom)

Tabelle 2: Ergebnisse der szintigraphischen, zyto- und histologischen Untersuchungen (Präparate 1 - 14)

Präp.Nr.	KK (Typ)	Zyt. Beurt.	Histologie
1	I , IV	B	Ad Mi
2	II	B	NH Ma R
3	I	B	NH Ma R
4	II	B	NH Ma Mi R
5	III	B	Ad Mi
6	I , II	B	Ad Mi R
7	I	B	NH Ma R
8	II	B	NH Ma Mi R
9	III	B	Ad Ma
10	II , IV	B	Ad Mi
11	I	B	Ad Mi
12	II , IV	B	Ad Ma R
13	IV	B	Ad Ma R
14	II	B	NH Ma Mi R

Tabelle 3: Ergebnisse der szintigraphischen, zyto- und histologischen Untersuchungen (Präparate 15 - 28)

Präp.Nr.	KK (Typ)	Zyt. Beurt.	Histologie
15	I	B	Ad Mi
16	I	B	Ad Ma Mi
17	II , IV	B	NH Ma Mi
18	II	B	Ad Ma R
19	IV	B	NH Ma Mi R
20	I	M	Ad Mi (+ Lymphosarkom)
21	III	B	Ad Ma Mi
22	I , II	M	Ad Ma (FC)
23	I	M	NH Ma (FC)
24	III , IV	M	NH Ma (AC)
25	I	M	NH (PC)
26	III	M	Ad R (PC)
27	I , II	M	Ad Mi (HA)
28	II	M	NH Ma Mi R (AC)

3. Fehlerrechnung der planimetrischen Ergebnisse

Um eine Überprüfung der Meßdaten hinsichtlich ihrer Aussagefähigkeit zu ermöglichen, stellen wir der Untersuchung bezüglich der Verteilung der Meßdaten eine Fehlerrechnung voran:

Die Planimetrierung der Zellkerne erfolgt durch ein Planimeter mit einem Nonius in "Zehnereinteilung", so daß Hundertstelquadratmillimeter nur geschätzt werden können.

Mehrfaches Umfahren einer Zelle zur Bestimmung des zufälligen Fehlers ergeben einen mittleren quadratischen Fehler von ungefähr 3,6 %, wie sich aus der folgenden Berechnung ergibt.

Tabelle 4: Fehlerrechnung zur Bestimmung des zufälligen Fehlers

x_i (cm^2)	$x_i - \bar{x}$	$(x_i - \bar{x})^2$
1,10	0	0
1,05	- 0,05	0,0025
1,13	+ 0,03	0,0009
1,08	- 0,02	0,0004
1,16	+ 0,06	0,0036
S 5,52		S 0,0074

Wir erhalten als Mittelwert $\bar{x}$:

$$\bar{x} = \frac{\sum_{i=1}^{5} x_i}{5}$$

$$\bar{x} = \frac{5,52}{5} = 1,10$$

Und als mittleren quadratischen Fehler:

$$s = \sqrt{\frac{\sum (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

$$s = \sqrt{\frac{0{,}0074}{4}}$$

$$s = 0{,}043 \text{ cm}^2$$

Wir schreiben das Ergebnis der Meßreihe in der Form:

$$x = \bar{x} \pm s$$

$$x = \frac{100}{1{,}1} \cdot 0{,}04$$

Der mittlere quadratische Fehler beträgt somit 3,6 %.
Als mittleren relativen Fehler, der sich aus dem Quotienten des mittleren absoluten Fehlers und dem Mittelwert der Meßwerte ergibt, berechnen wir 2,9 %.

4. Ergebnisse der planimetrischen Berechnungen

Die bei den Zellmessungen gefundenen Werte werden in Klassen eingeteilt, so daß sich als Klassenmitten die in den Tabellen 5 - 9 aufgeführten Werte ergeben. Die Kerngrößen der Schilddrüsenzellen bei den einzelnen Patienten sind in ihrer absoluten Häufigkeit (Zellkernfläche in cm^2) aufgeführt.

Die Präparate 1 - 23 bezeichnen die Kerngrößen der benignen Strumen, die Präparate 24 - 28 die der malignen Strumen:

Tabelle 5: Kerngrößen der benignen Strumen
(Präparate 1 - 6)

	Zellkernanzahl der Präparate					
	1	2	3	4	5	6
Zellkern-größe in cm^2						
0,3	6		1			2
0,4	20	14	3	2		2
0,5	44	21	28	7	4	10
0,6	52	23	41	20	9	8
0,7	43	39	54	31	11	19
0,8	30	29	38	44	35	24
0,9	6	29	20	36	59	37
1,0	4	34	10	42	55	49
1,1		7		13	21	17
1,2		4	2	6	12	16
1,3			1	1	2	9
1,4		1	2	3	3	6
1,5				1	1	3
1,6					1	1
1,7						
1,8			1		1	
1,9						1
2,0						
2,1						
2,2						
2,3						
2,4						
2,5						
Sonstige						
Summe	205	201	201	206	214	204

Tabelle 6: Kerngrößen der benignen Strumen
(Präparate 7 - 12)

	Zellkernanzahl der Präparate					
	7	8	9	10	11	12
Zellkerngröße in cm^2						
0,3	3			1		
0,4	5	1	3	4	1	1
0,5	14	3	5	8	5	7
0,6	12	11	11	11	13	5
0,7	26	24	21	17	20	19
0,8	29	22	26	22	32	24
0,9	25	35	26	28	45	45
1,0	29	56	55	49	47	55
1,1	14	17	25	26	11	12
1,2	22	17	17	14	4	10
1,3	5	3	10	12	2	11
1,4	7	7	4	6	6	8
1,5	2	3	1	1	4	6
1,6	2	2			5	4
1,7	1		1	1	2	
1,8			1	1	1	
1,9	1			1		
2,0	2				4	
2,1						
2,2						
2,3						
2,4						
2,5						
Sonstige	2,6/1 4,2/1					
Summe	201	201	206	202	202	207

Tabelle 7: Kerngrößen der benignen Strumen
(Präparate 13 - 18)

Zellkerngröße in cm^2	Zellkernanzahl der Präparate					
	13	14	15	16	17	18
0,3		1				
0,4		2				
0,5	2	5	1		1	2
0,6	4	12	2	5	4	1
0,7	19	15	13	6	13	13
0,8	28	30	15	10	21	21
0,9	42	31	33	27	36	25
1,0	49	40	56	85	45	57
1,1	25	14	40	35	22	27
1,2	15	16	24	19	18	23
1,3	6	3	11	9	18	9
1,4	6	8	5	3	14	10
1,5	1	6		5	2	11
1,6	4	3			3	1
1,7	1				2	
1,8		3				1
1,9		1				1
2,0	1	3	2	1	5	2
2,1			1	1		
2,2						
2,3		1			1	1
2,4		1				
2,5						
Sonstige		3,0/1				
Summe	203	196	203	204	205	205

Tabelle 8: Kerngrößen der benignen Strumen (Präparate 19 - 21) sowie einer malignen Struma (Präparat 22)

	Zellkernanzahl der Präparate			
	19	20	21	22
Zellkerngröße in cm^2				
0,3				6
0,4				14
0,5		1		24
0,6		4	1	32
0,7	3	6	5	33
0,8	4	9	17	30
0,9	21	26	28	27
1,0	65	48	60	21
1,1	51	38	29	8
1,2	38	29	26	2
1,3	13	17	6	2
1,4	9	10	14	
1,5	1	3	7	1
1,6			5	
1,7		3	2	
1,8			1	
1,9		1	3	
2,0				
2,1		1		1
2,2		1		
2,3				
2,4				1
2,5				
Sonstige				2,7/2 2,9/1
Summe	205	197	204	205

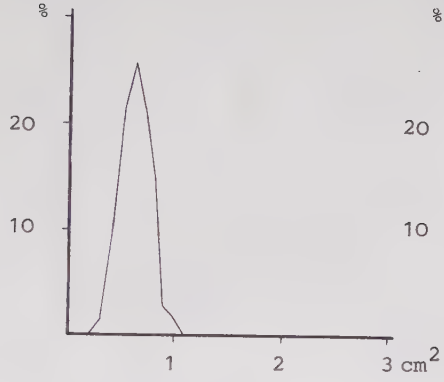
Tabelle 9: Kerngrößen der malignen Strumen
(Präparate 23 - 28)

Zellkerngröße in cm^2	Zellkernanzahl der Präparate					
	23	24	25	26	27	28
0,5		1			3	
0,6	2	1			5	
0,7	2	5	2		4	2
0,8	8	12	6	2	6	2
0,9	9	22	9	2	11	6
1,0	25	41	23	18	15	5
1,1	42	27	12	9	12	
1,2	27	19	28	23	12	3
1,3	21	15	21	18	8	6
1,4	23	11	14	26	11	6
1,5	18	18	14	20	23	15
1,6	7	7	15	20	16	15
1,7	4	5	9	20	11	13
1,8	4	2	9	9	8	14
1,9	4	3	10	14	10	17
2,0	3	1	10	11	13	17
2,1	2	2	3	4	8	14
2,2		3	1	3	6	12
2,3		2	2	1	2	12
2,4			2		5	6
2,5			2		3	10
Sonstige	2,6/1 2,8/1 3,0/1	2,7/1 2,8/1 3,2/1 4,2/1 4,5/1 4,8/1	2,6/1 2,7/2 2,8/2 3,0/1 3,5/1 4,3/1	2,7/1 2,8/1 3,0/1	2,6/2 2,8/1 2,9/1 3,0/2 3,1/1 3,3/1 3,7/1	2,6/2 2,7/4 2,8/3 2,9/4 3,0/2 3,1/1 3,2/2 3,3/1 3,4/1 3,5/1 3,6/1 4,0/1 4,1/1 4,5/1
Summe	204	203	201	203	201	200

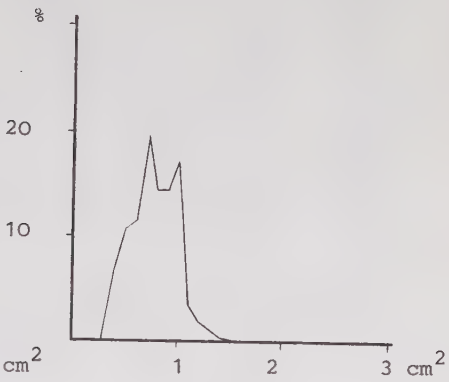
Die Häufigkeitsverteilung der Meßdaten der einzelnen Zellen eines Patienten sind in Häufigkeitspolygonen dargestellt.

Die Abbildungen 1 - 7 zeigen in graphischer Darstellung die relative Häufigkeitsverteilung der gemessenen Zellkernflächen (die Bezeichnung der Präparate entspricht der der Tabellen 2 - 3):

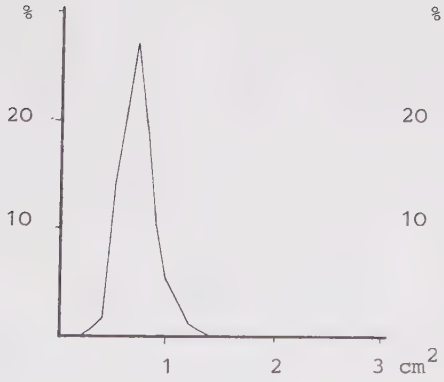
Abbildung 1: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 1 - 4



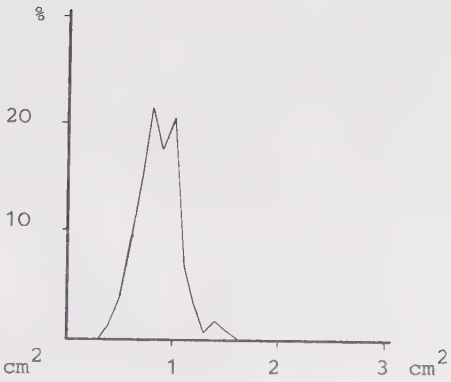
Präp. 1



Präp. 2

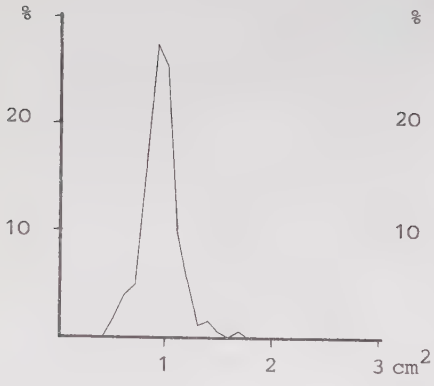


Präp. 3

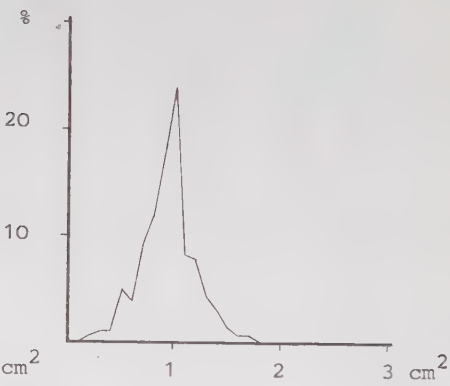


Präp. 4

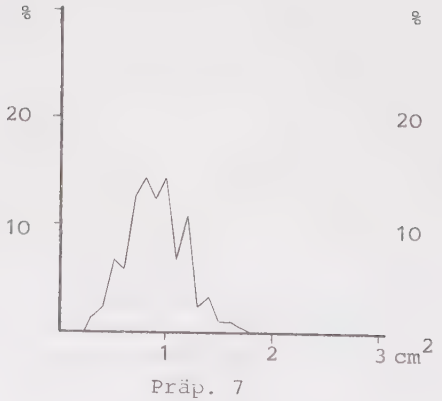
Abbildung 2: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 5 - 8



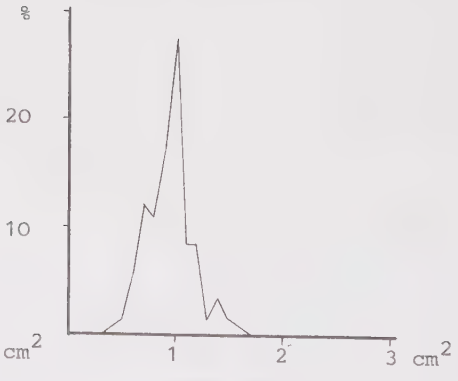
Präp. 5



Präp. 6

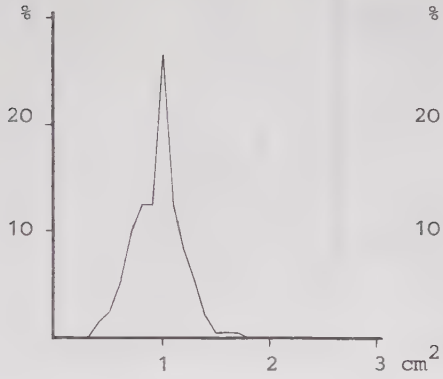


Präp. 7

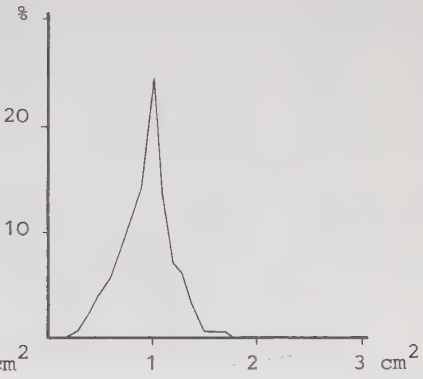


Präp. 8

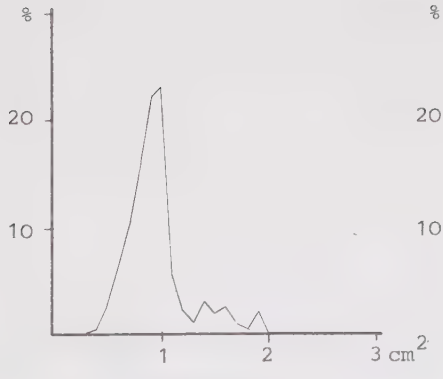
Abbildung 3: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 9 - 12



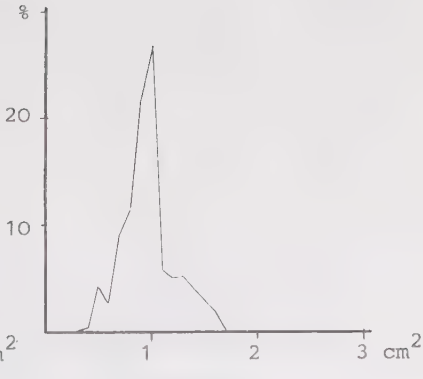
Präp. 9



Präp. 10

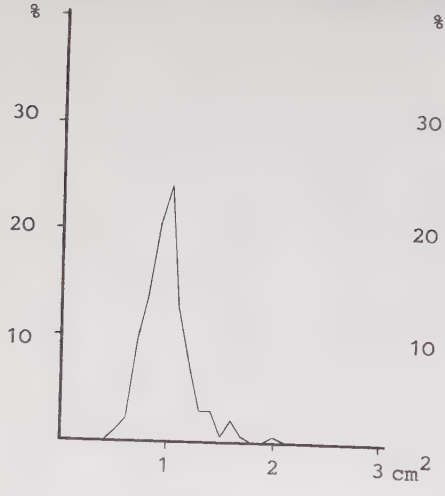


Präp. 10

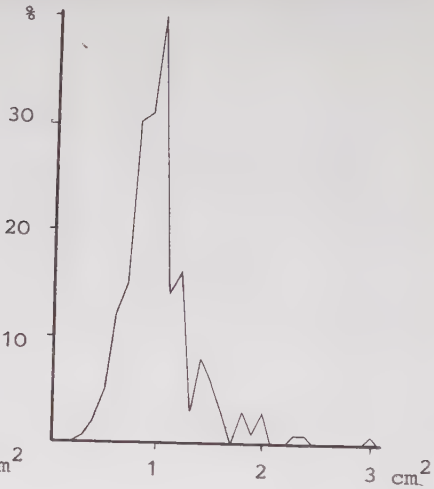


Präp. 12

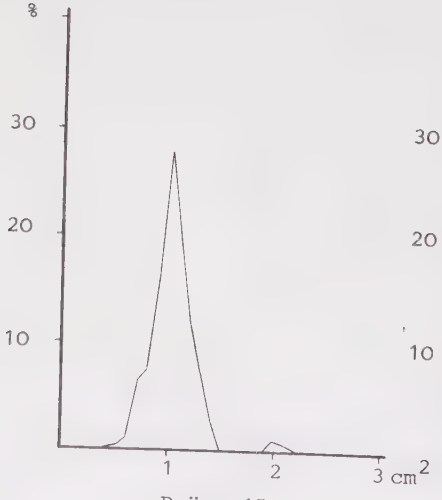
Abbildung 4: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 13 - 16



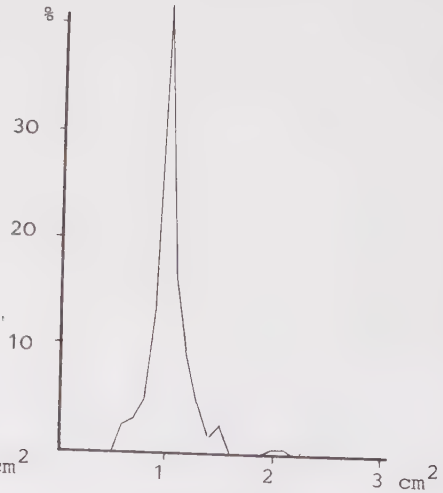
Präp. 13



Präp. 14

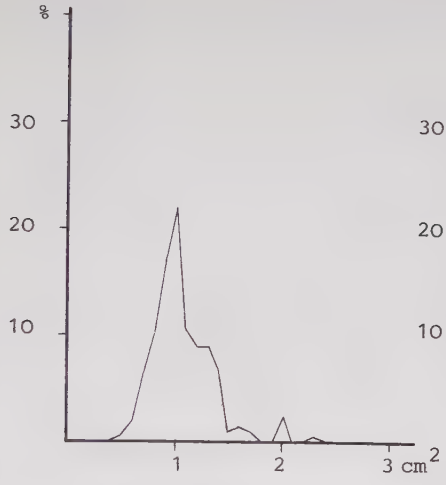


Präp. 15

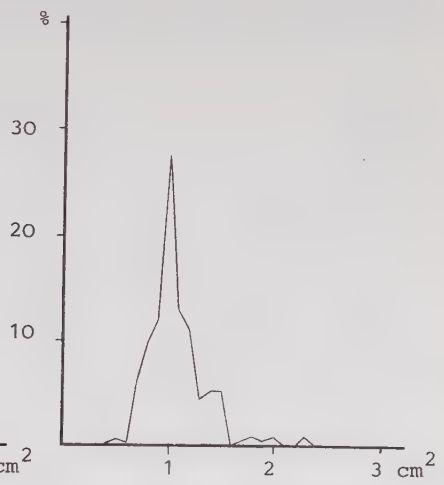


Präp. 16

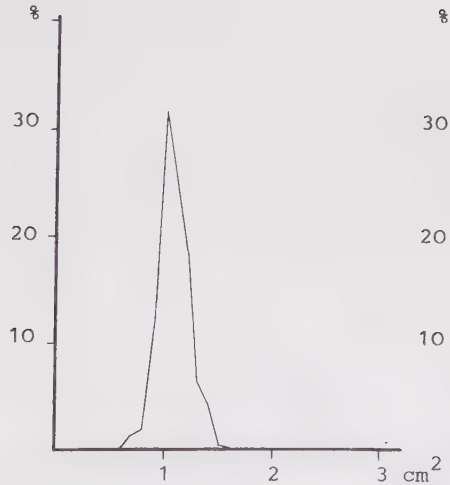
Abbildung 5: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 17 - 20



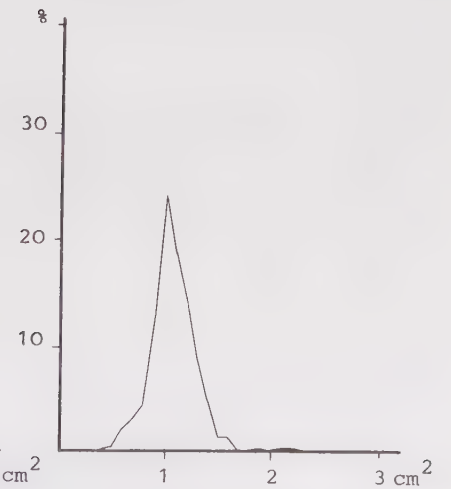
Präp. 17



Präp. 18

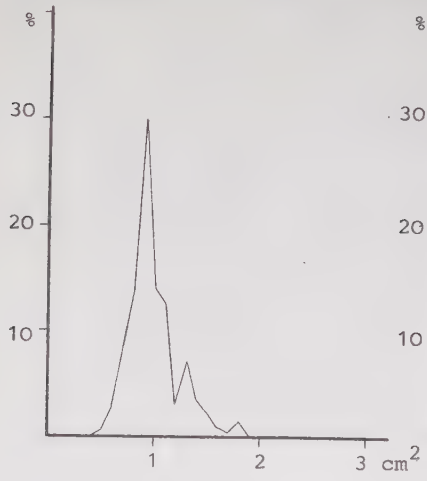


Präp. 19

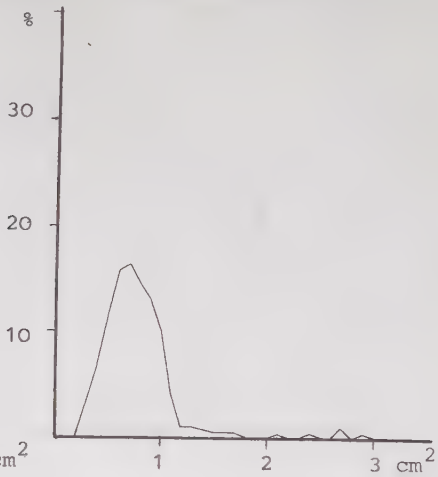


Präp. 20

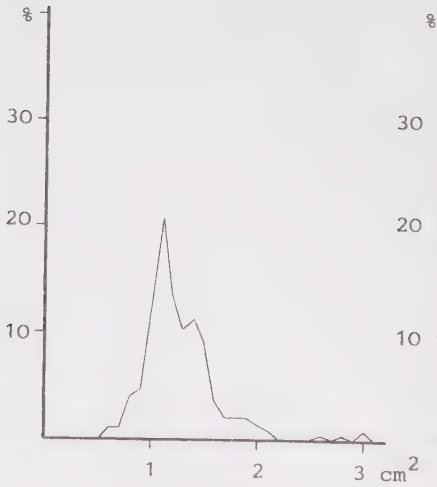
Abbildung 6: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 21 - 24



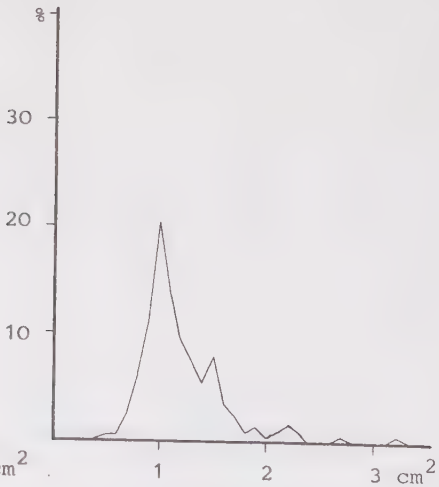
Präp. 21



Präp. 22

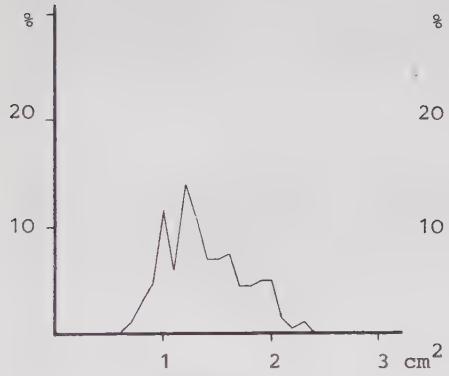


Präp. 23

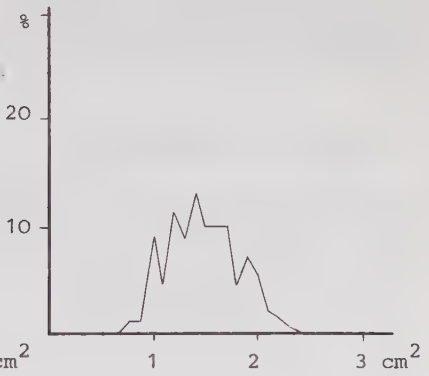


Präp. 24

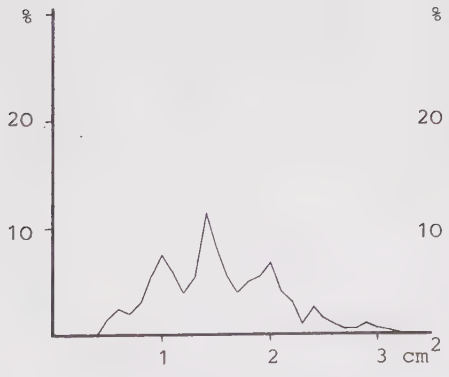
Abbildung 7: Die Häufigkeitspolygone der Präparate 25 - 28



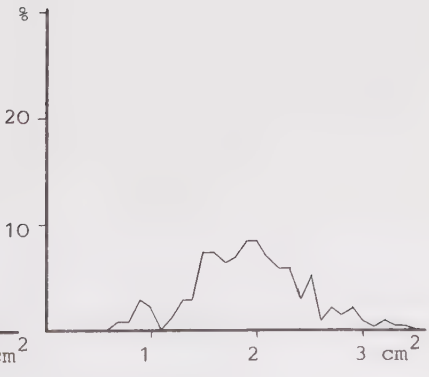
Präp. 25



Präp. 26



Präp. 27



Präp. 28

Die Häufigkeitspolygone in den Abbildungen 1 - 7 geben Anlaß zu der Vermutung, daß die vorliegenden Meßdaten einer Normalverteilung unterliegen. Die Prüfung erfolgt zum einen mit dem Wahrscheinlichkeitspapier, zum anderen mit dem Chi-Quadrat-Anpassungstest nach Pearson und Stephens (63, S. 251-256).

a) Wahrscheinlichkeitspapier

Unter Berücksichtigung der in Tabelle 4 durchgeführten Fehlerrechnung werden die eingetragenen Meßdaten durch eine Ausgleichsgerade gut angenähert - siehe Abbildungen 8 - 35 - so daß eine Normalverteilung angenommen werden könnte. Die auf der Abszisse aufgetragenen Werte entsprechen der gemessenen Zellkernfläche, die Werte auf der Ordinate den Summenhäufigkeiten. Dabei ist die Abszissenachse logarithmisch, die Ordinatenachse nach dem Gauß'schen Integral geteilt.

Abbildungen 8 - 35 : Prüfung auf Normalverteilung der gemessenen Zellkerndurchmesser mittels des doppeltlogarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetzes (die Bezeichnung der Präparate entspricht der der vorhergehenden Tabellen).

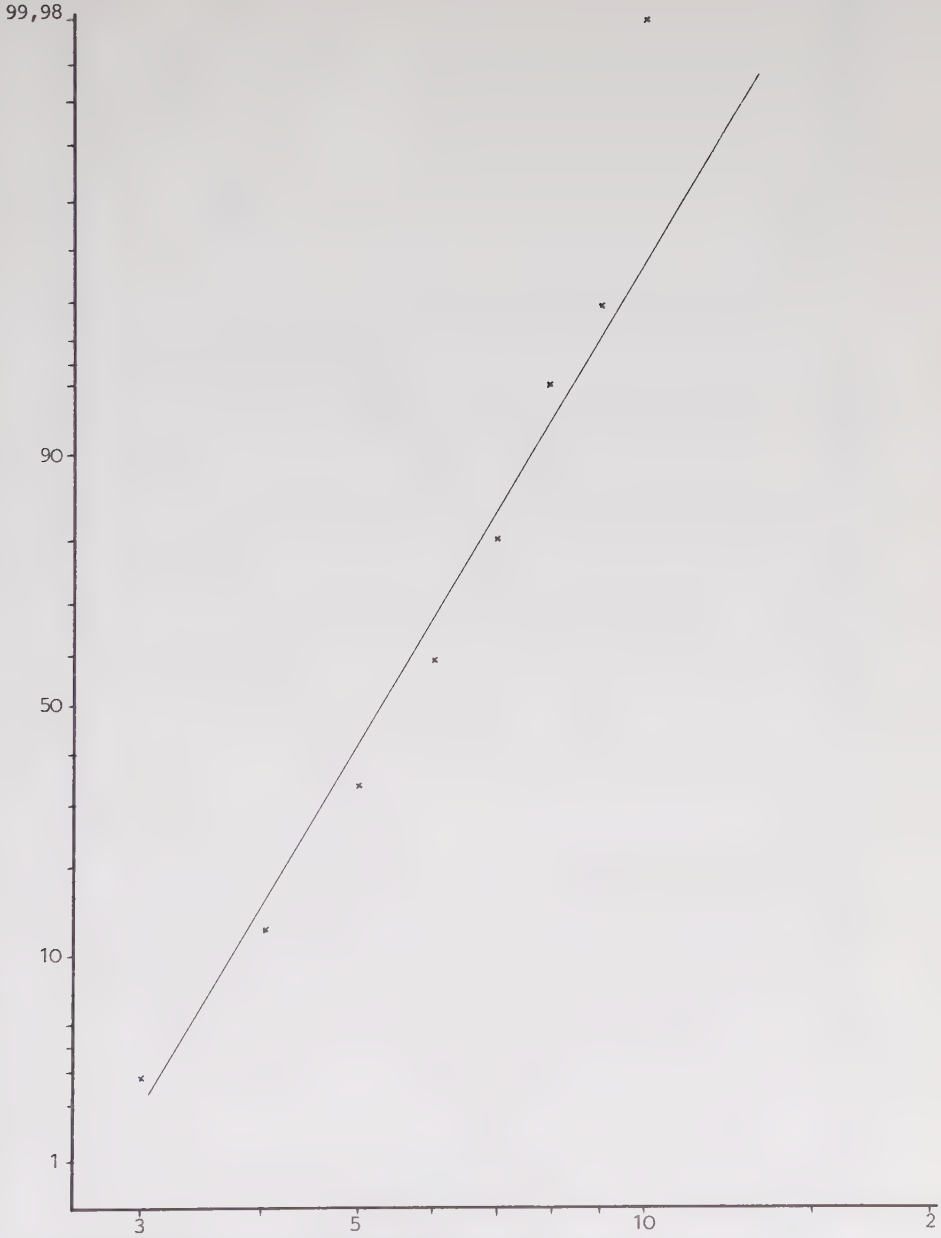


Abbildung 8: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 1)

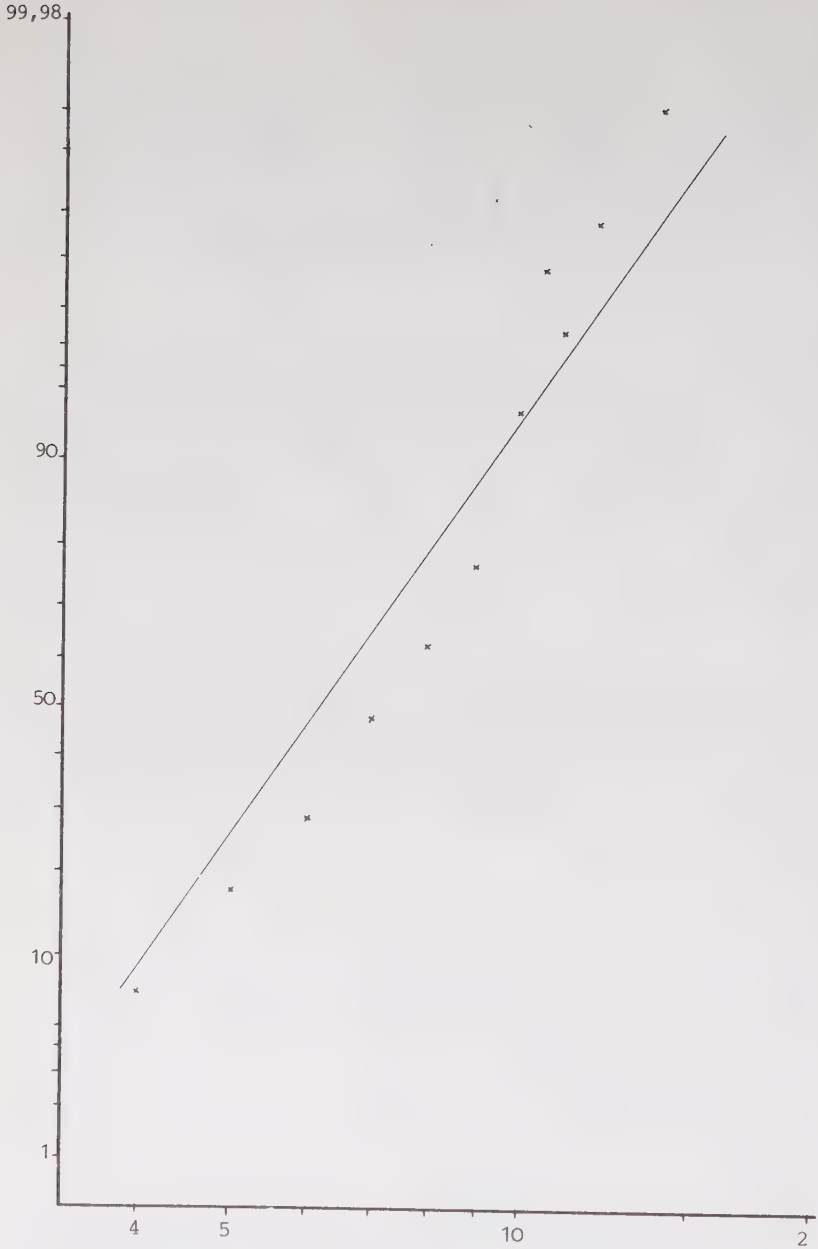


Abbildung 9: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 2)

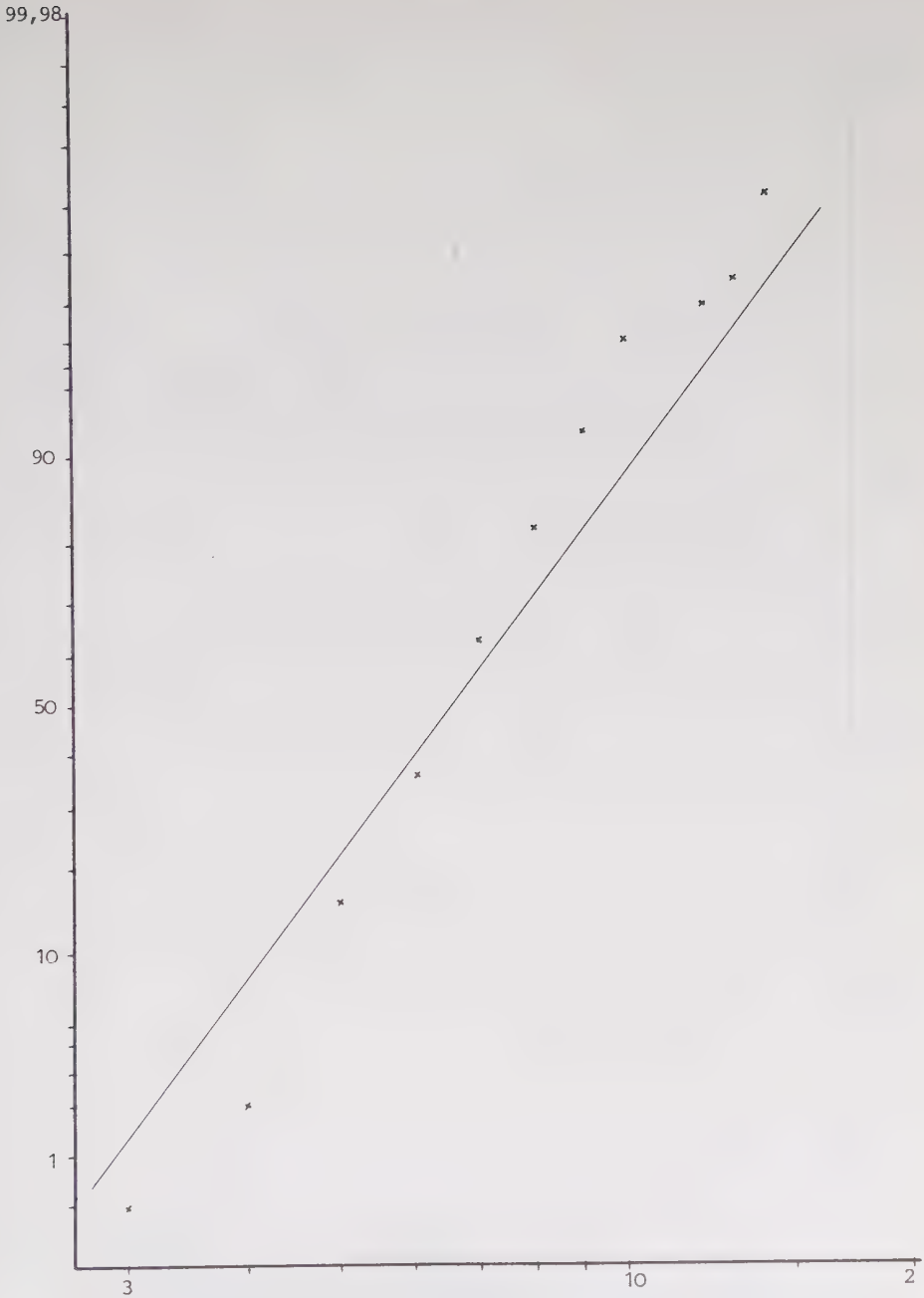


Abbildung 10: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 3)

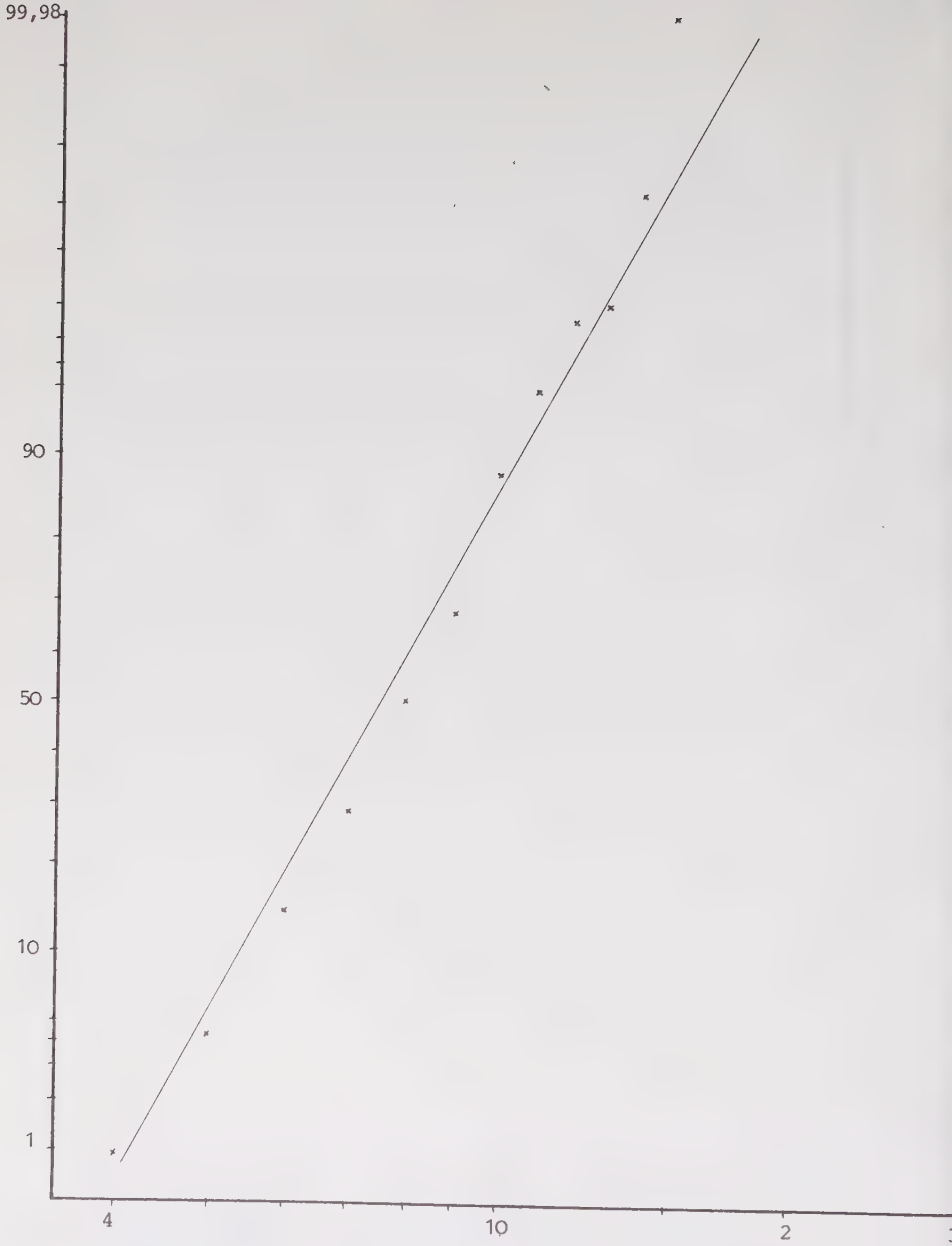


Abbildung 11: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 4)

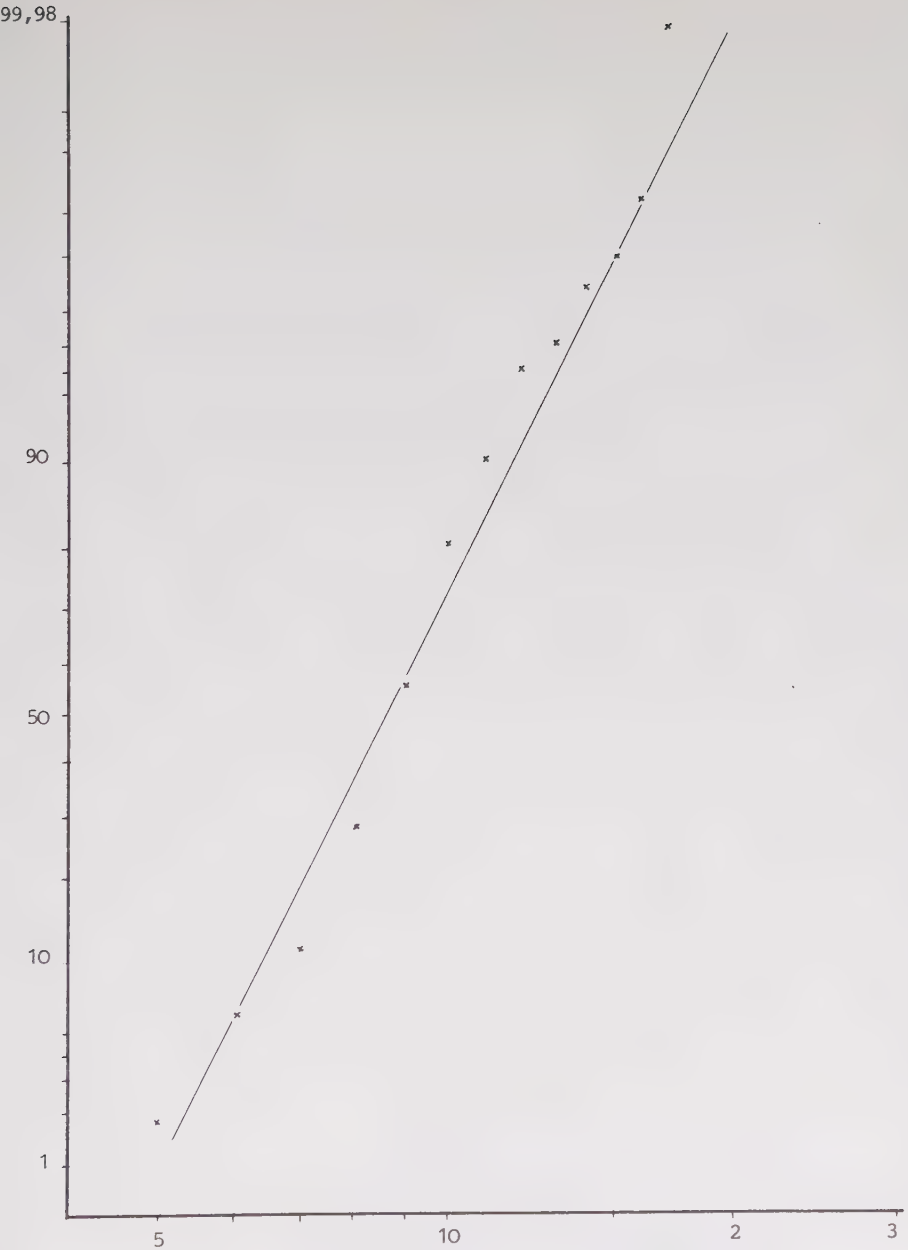


Abbildung 12: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 5)

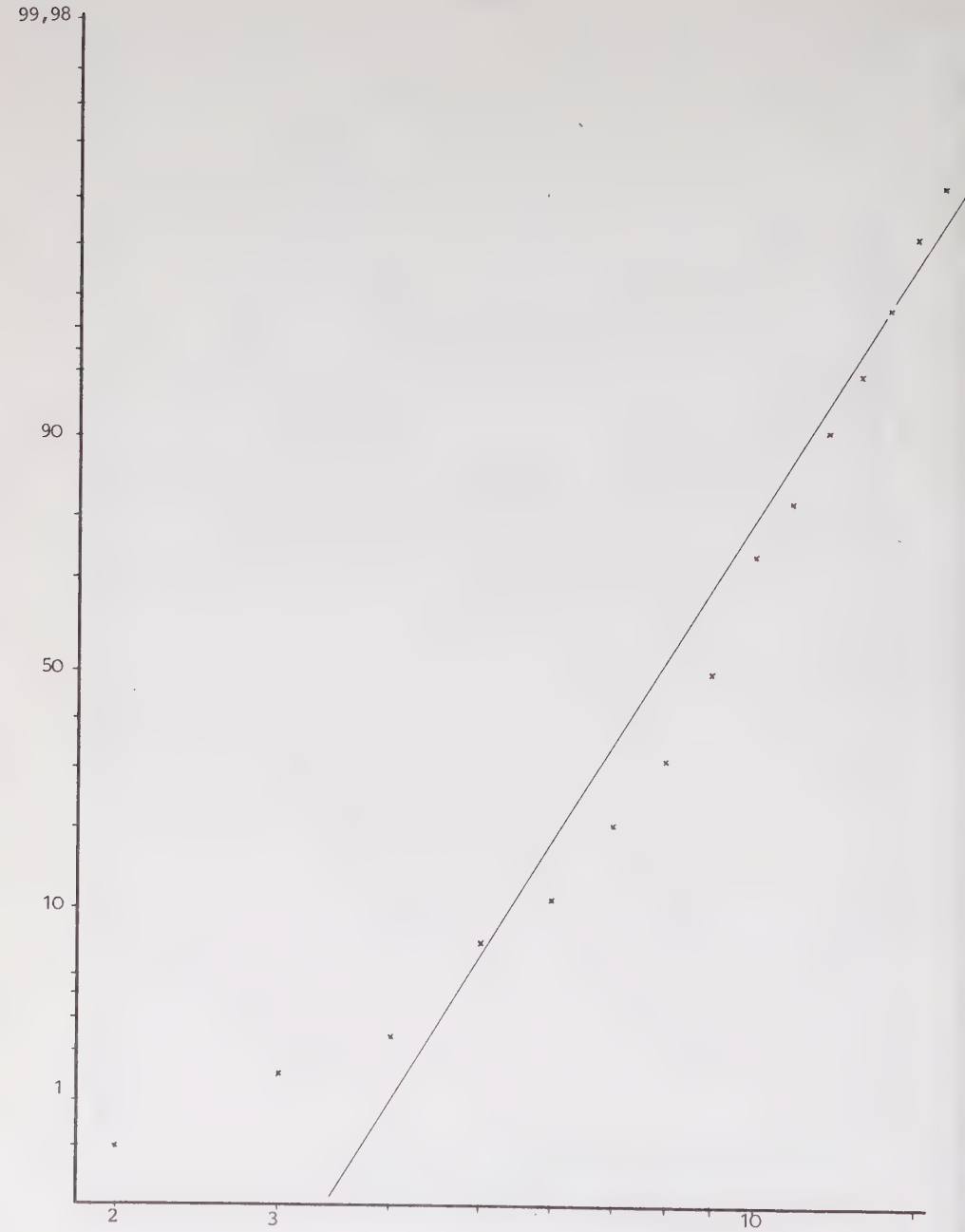


Abbildung 13: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 6)

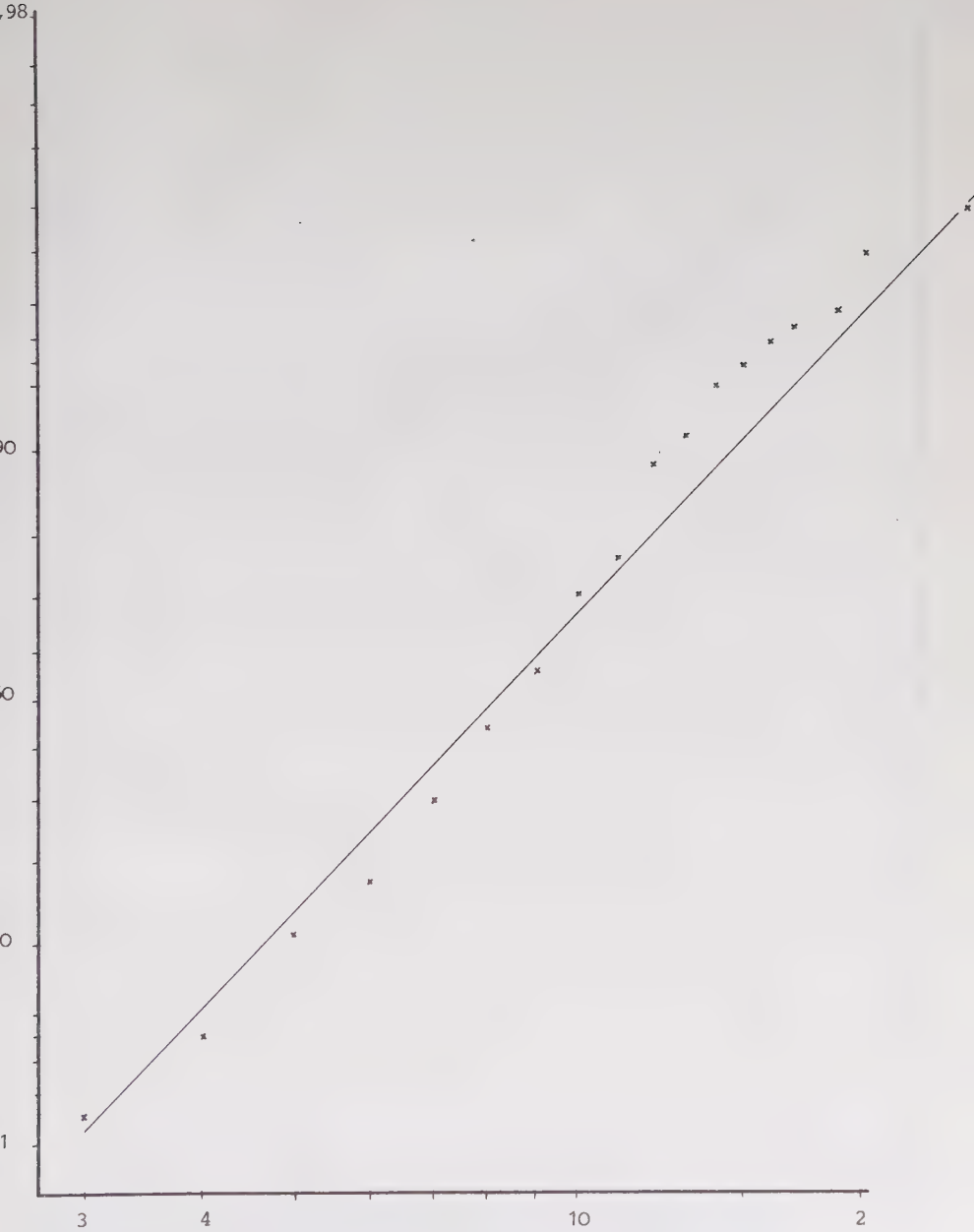


Abbildung 14: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 7)

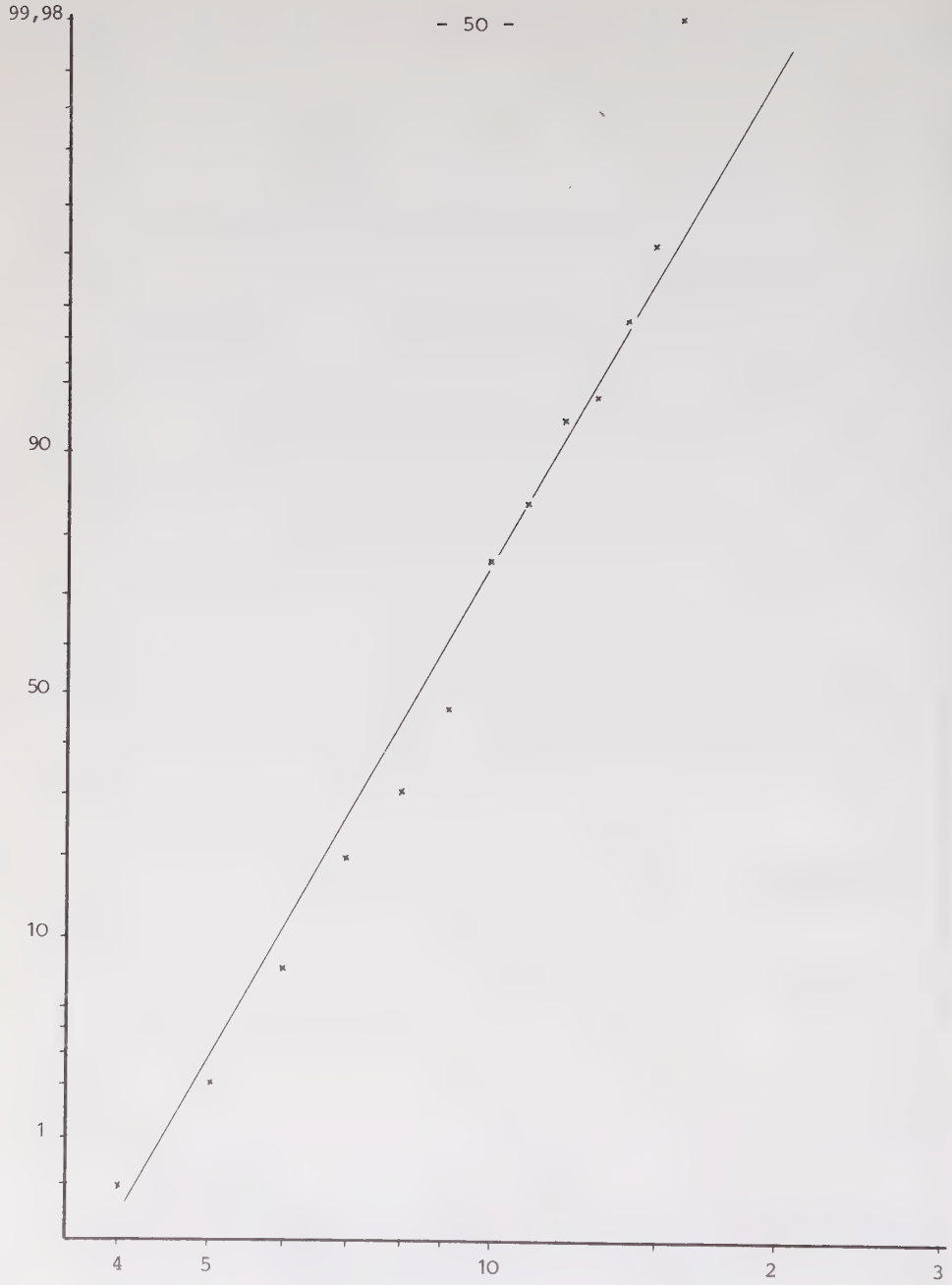


Abbildung 15: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 8)

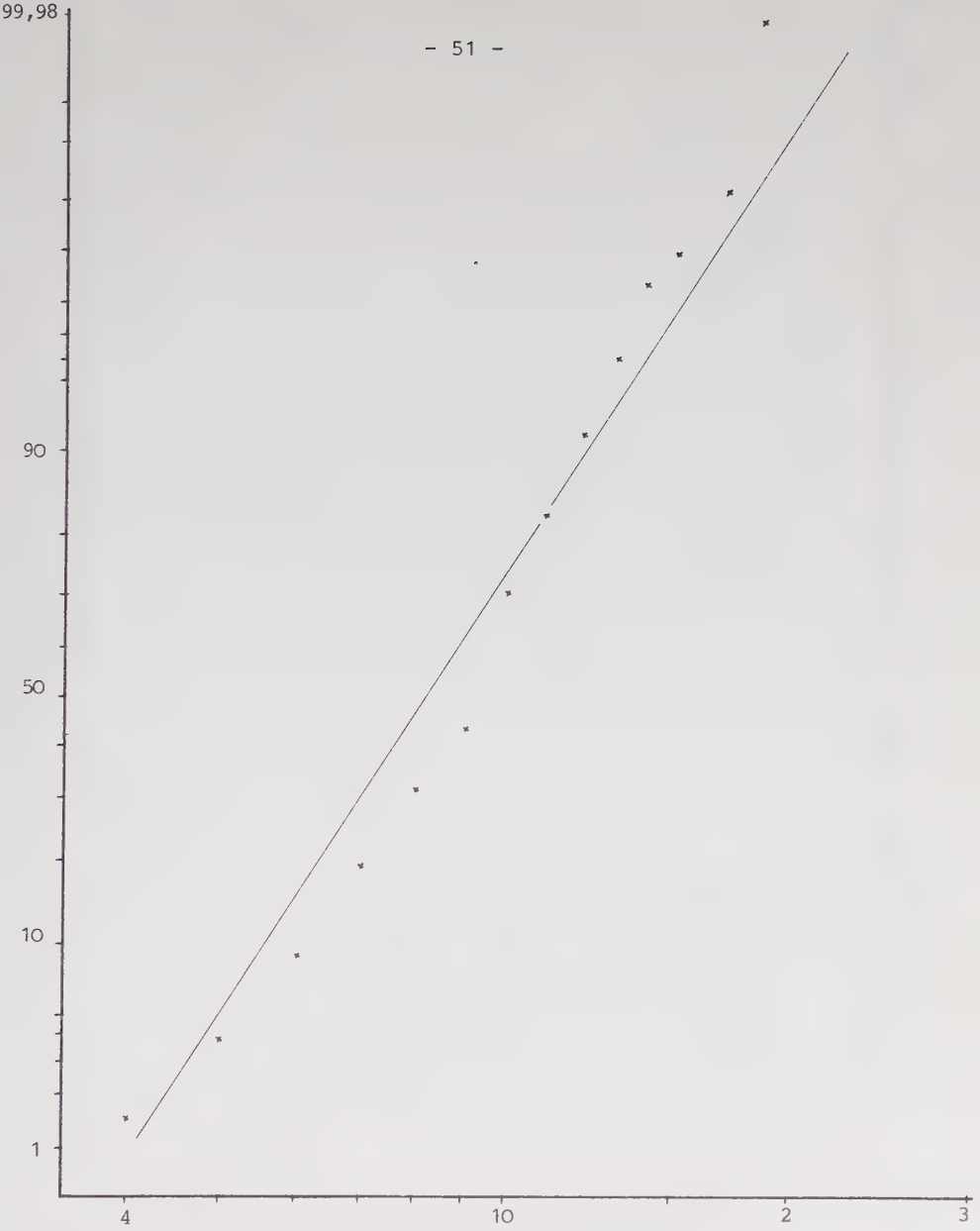


Abbildung 16: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 9)

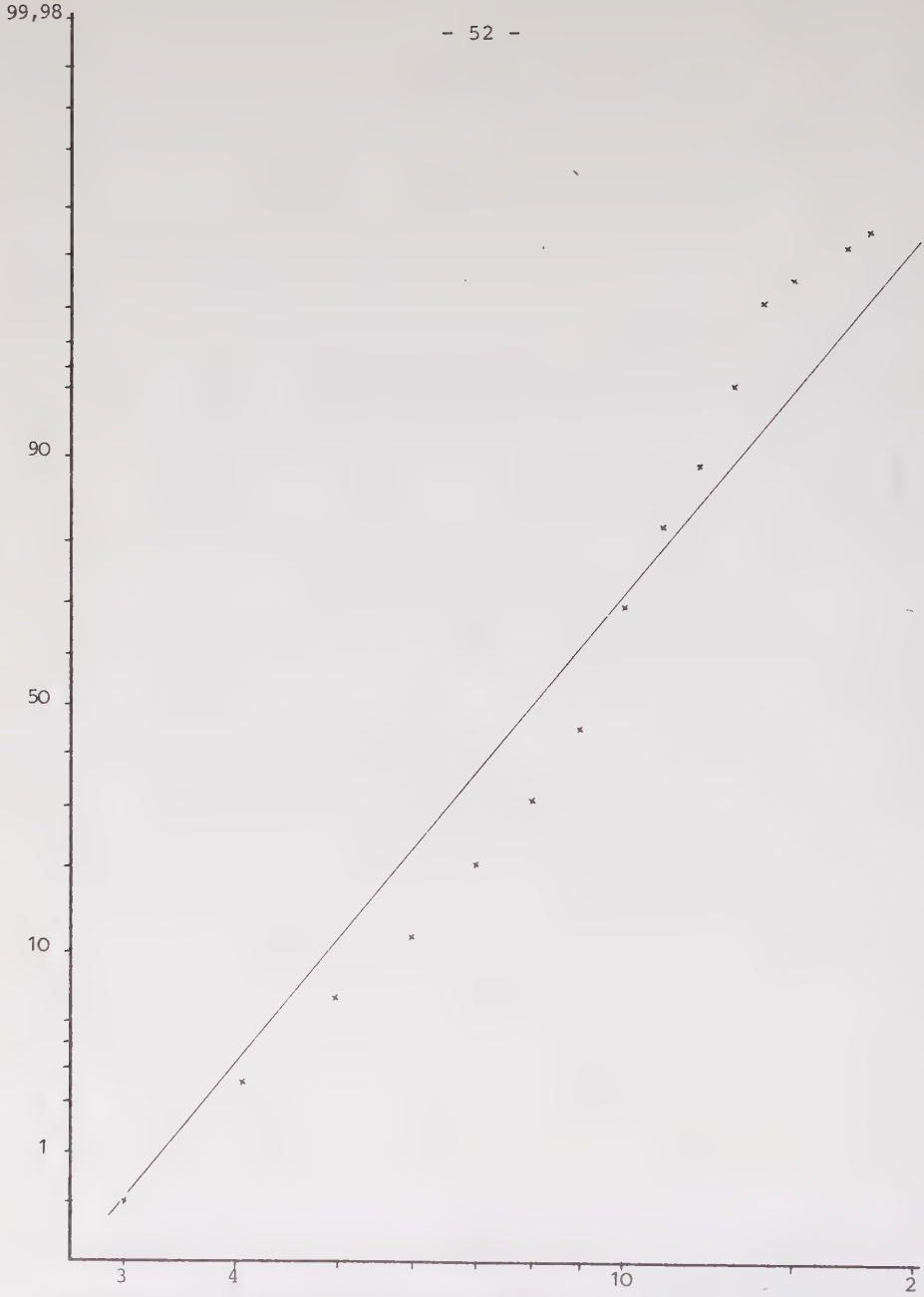


Abbildung 17: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 10)

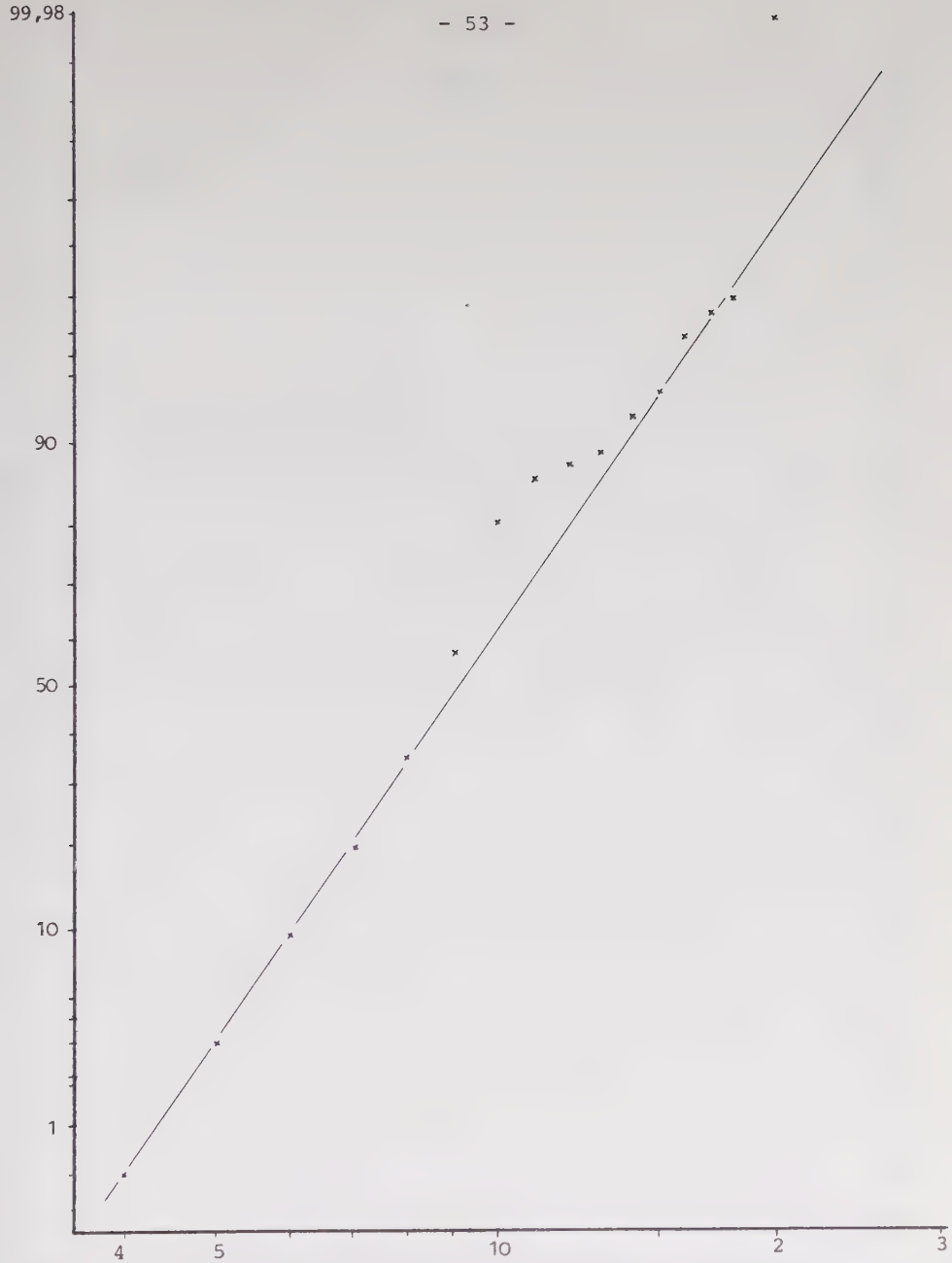


Abbildung 18: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 11)

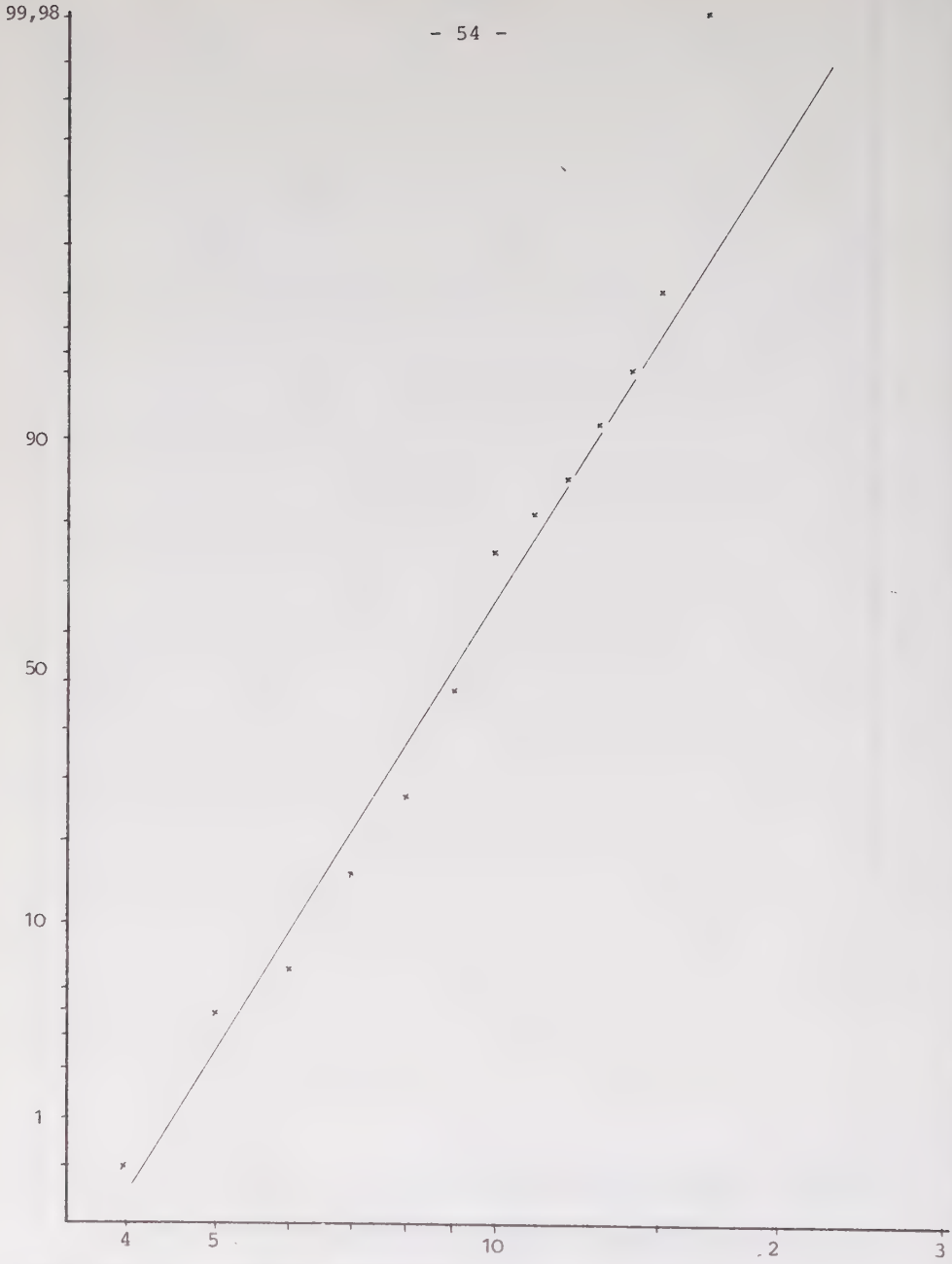


Abbildung 19: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 12)

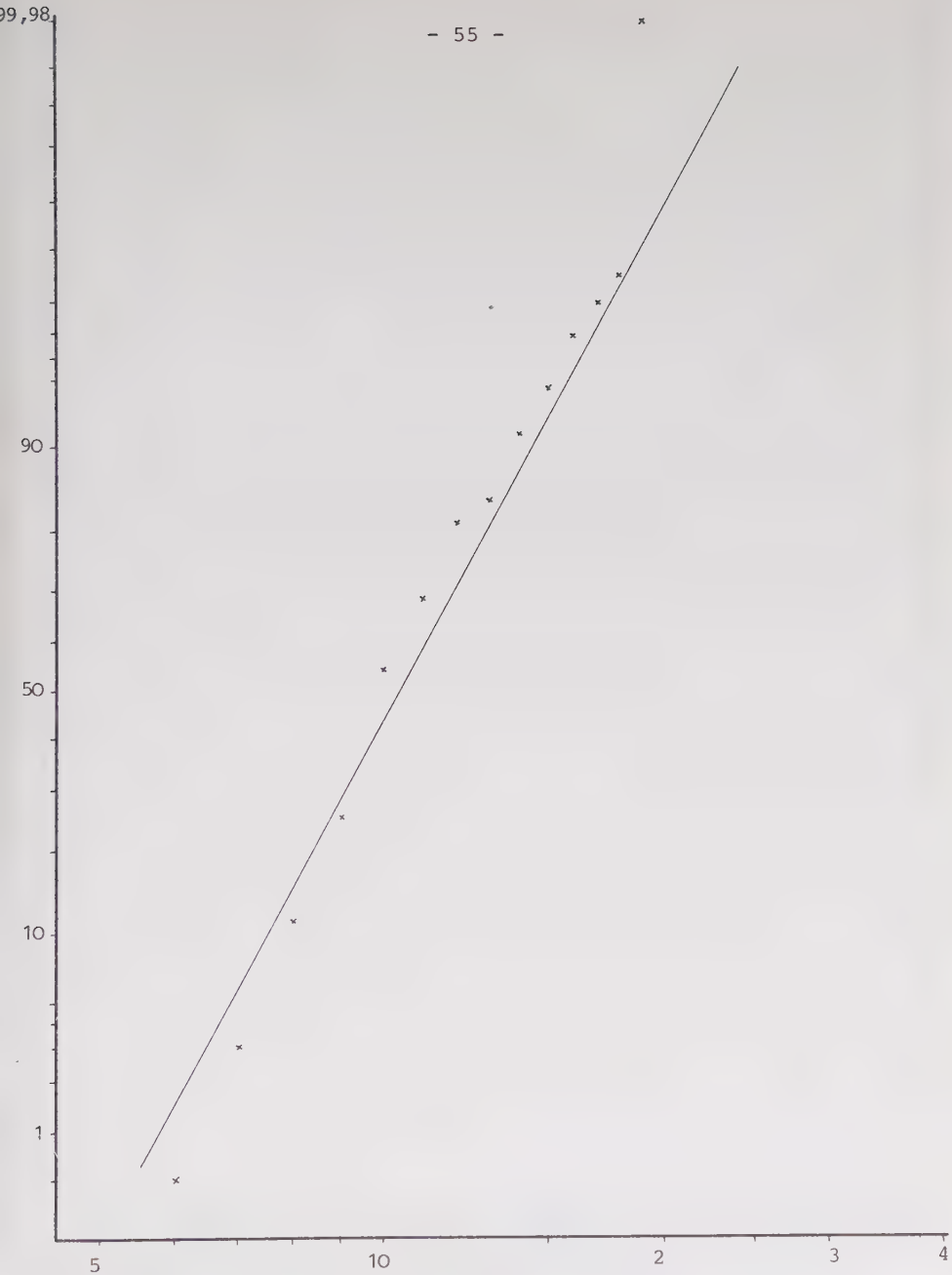


Abbildung 20: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 13)

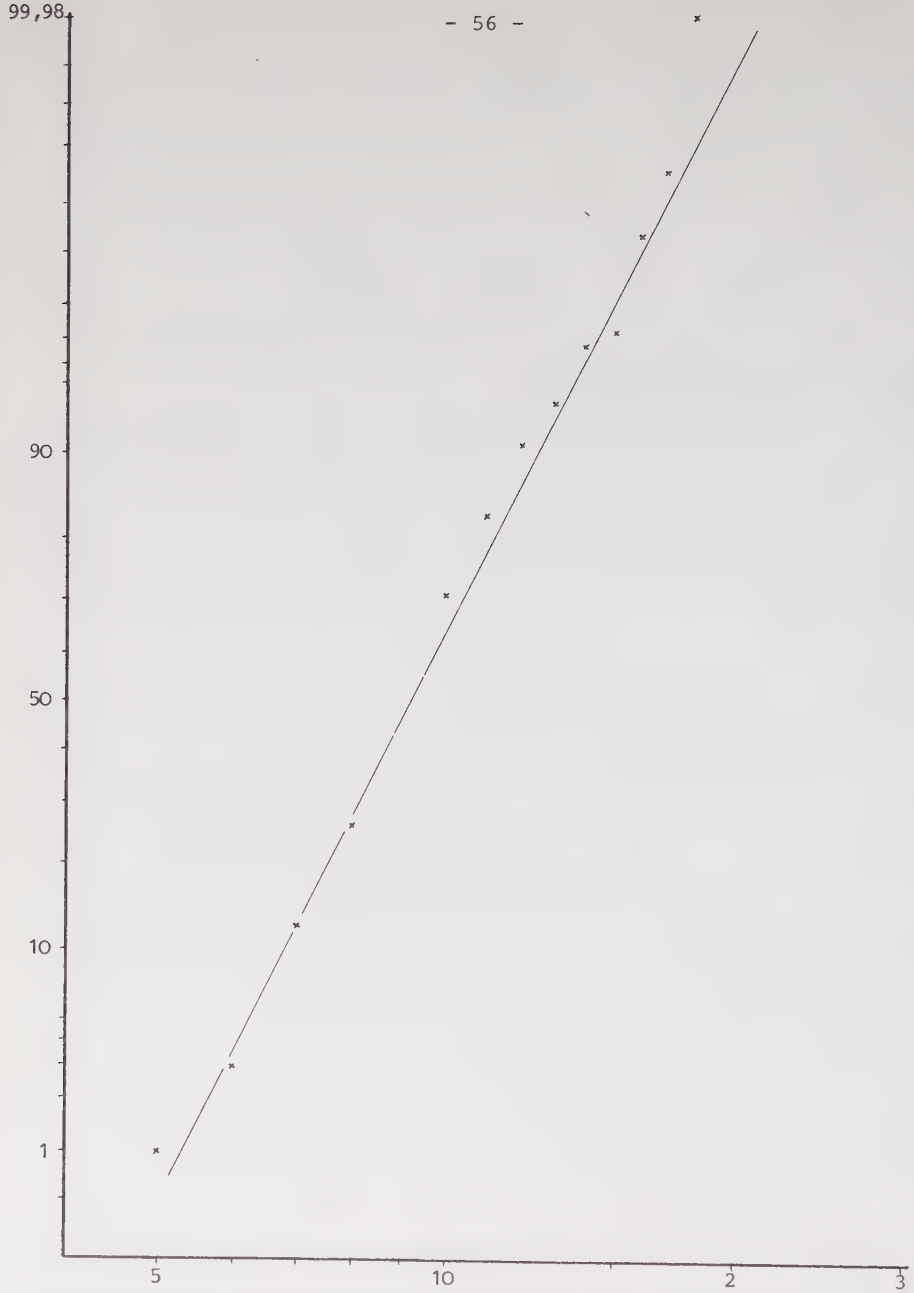


Abbildung 21: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 14)

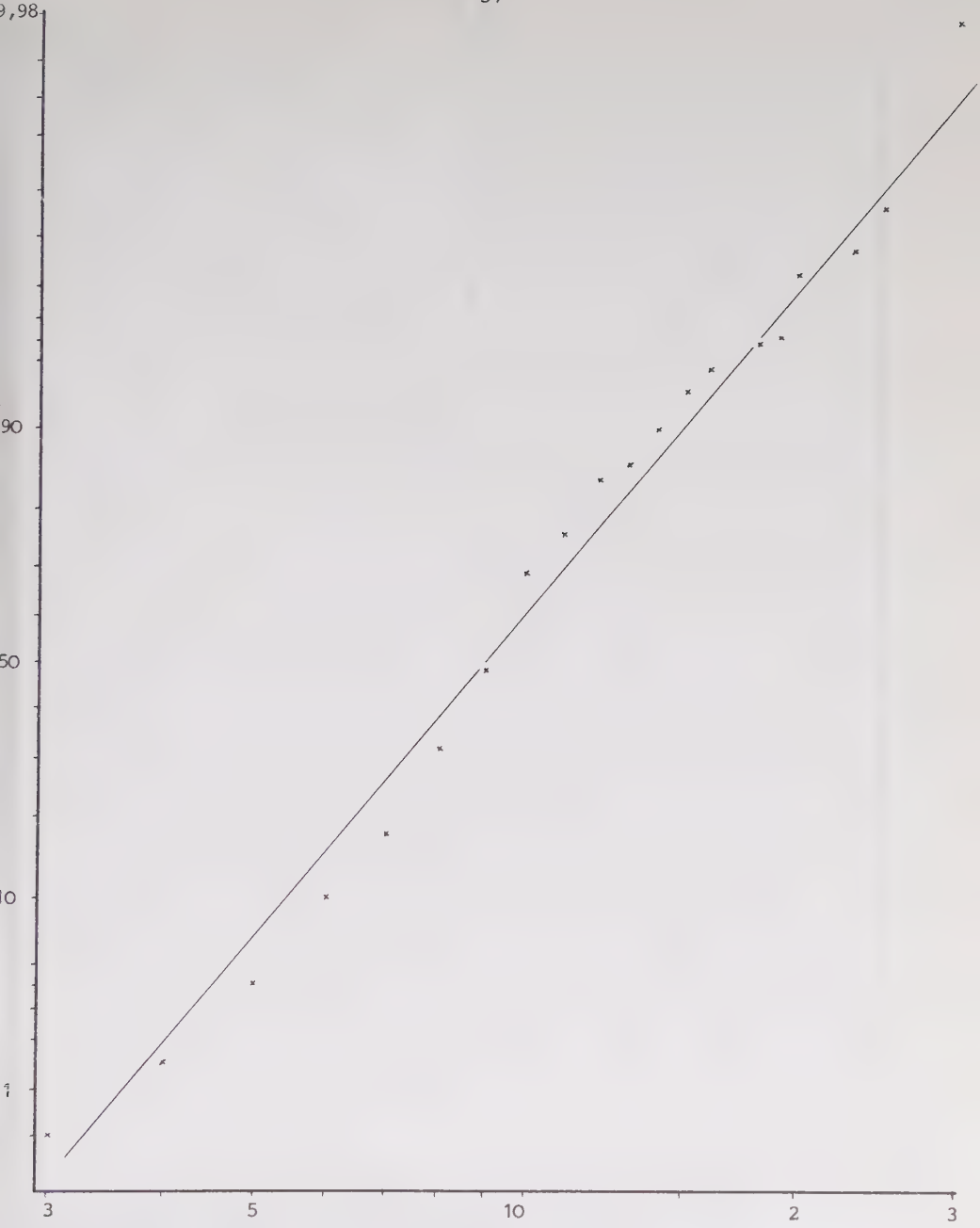


Abbildung 22: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 15)

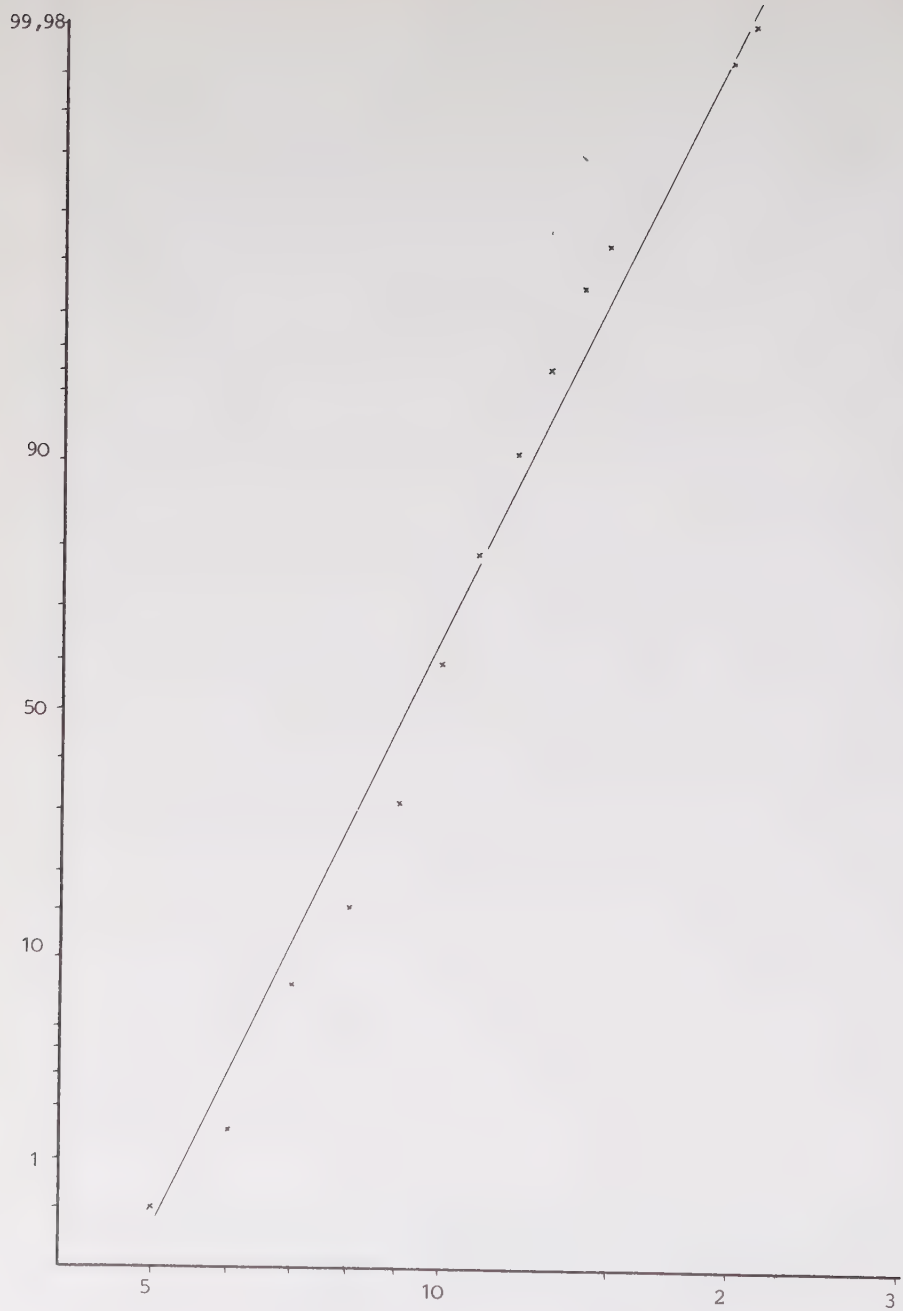


Abbildung 23: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 16)

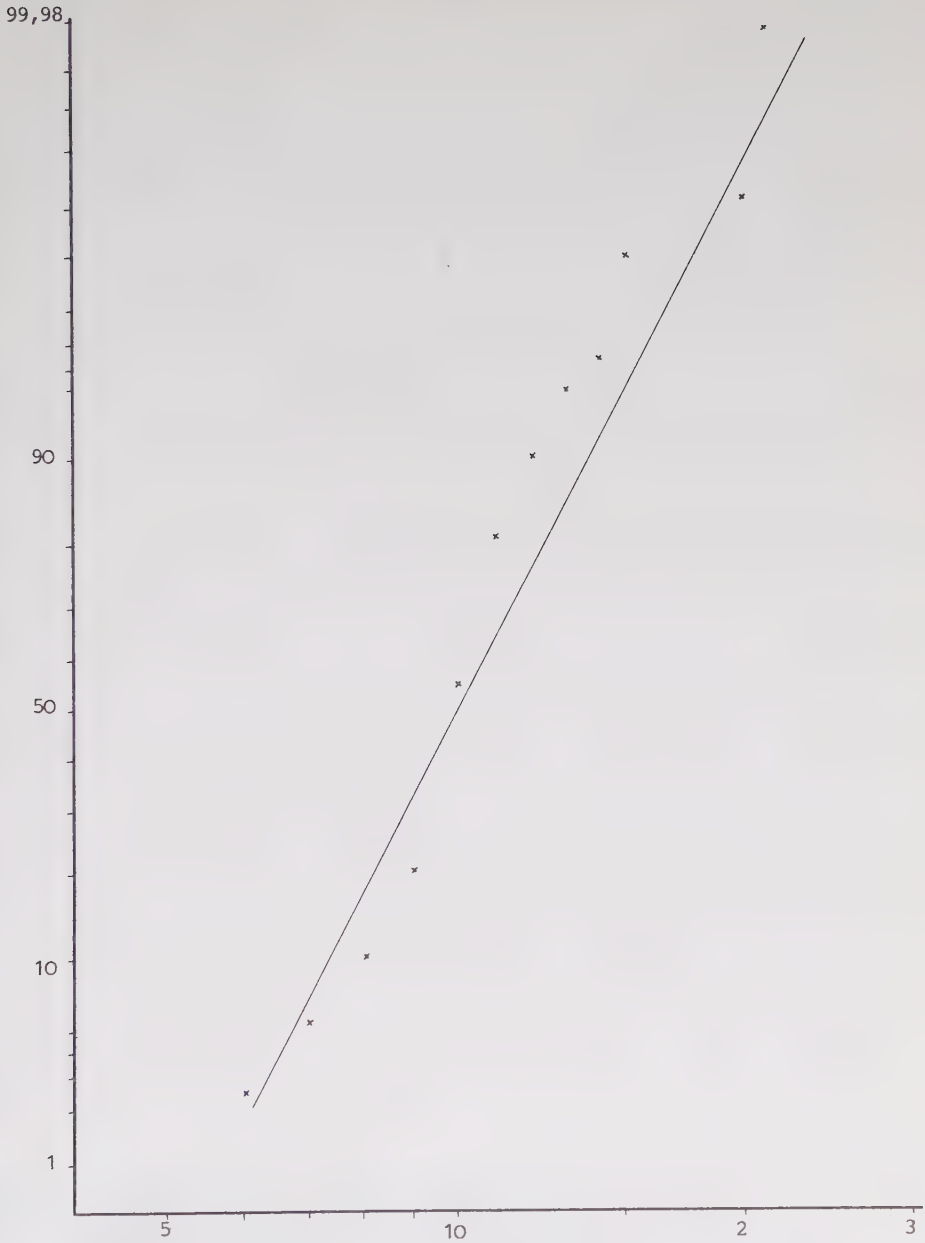


Abbildung 24: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 17)

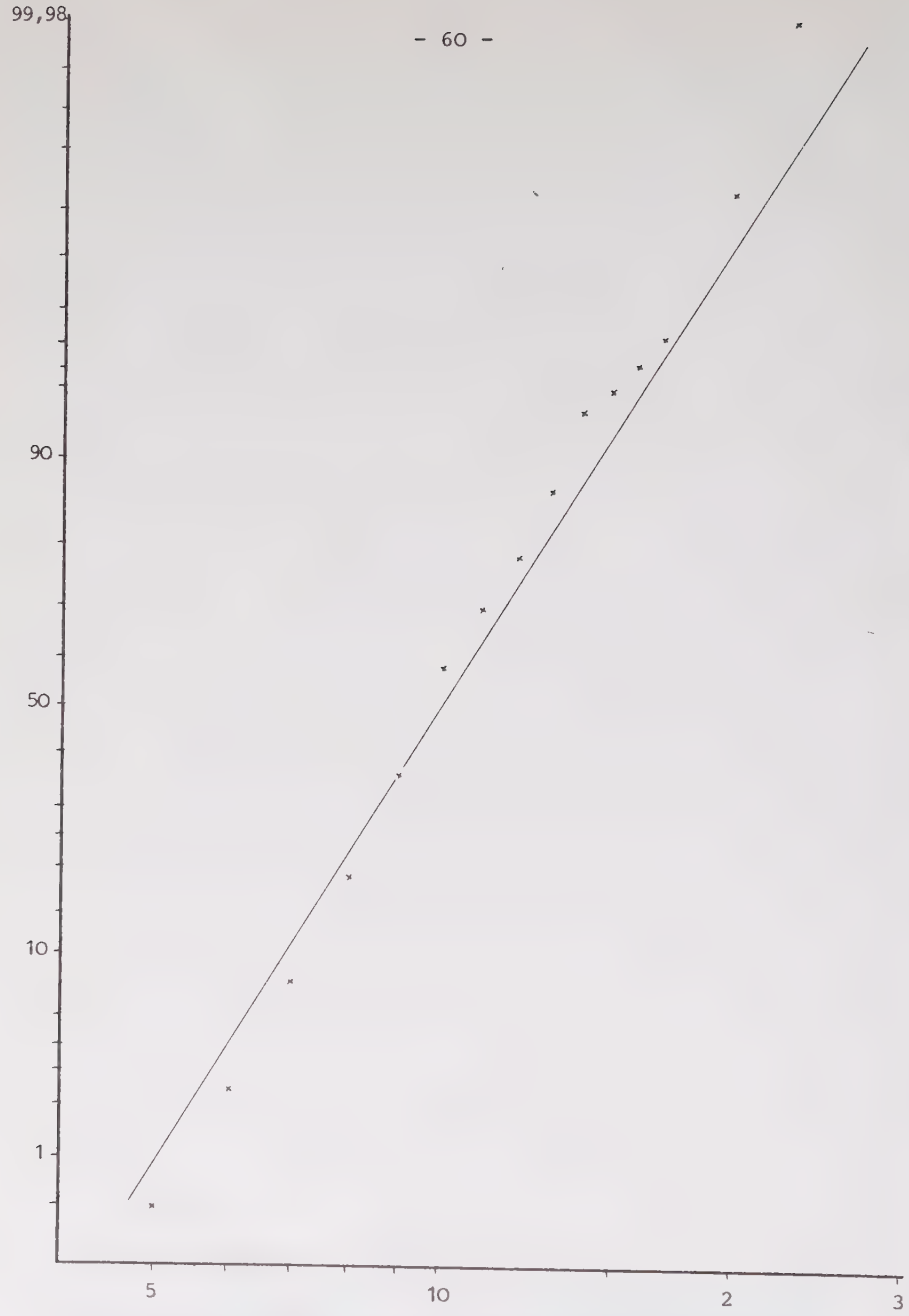


Abbildung 25: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 18)

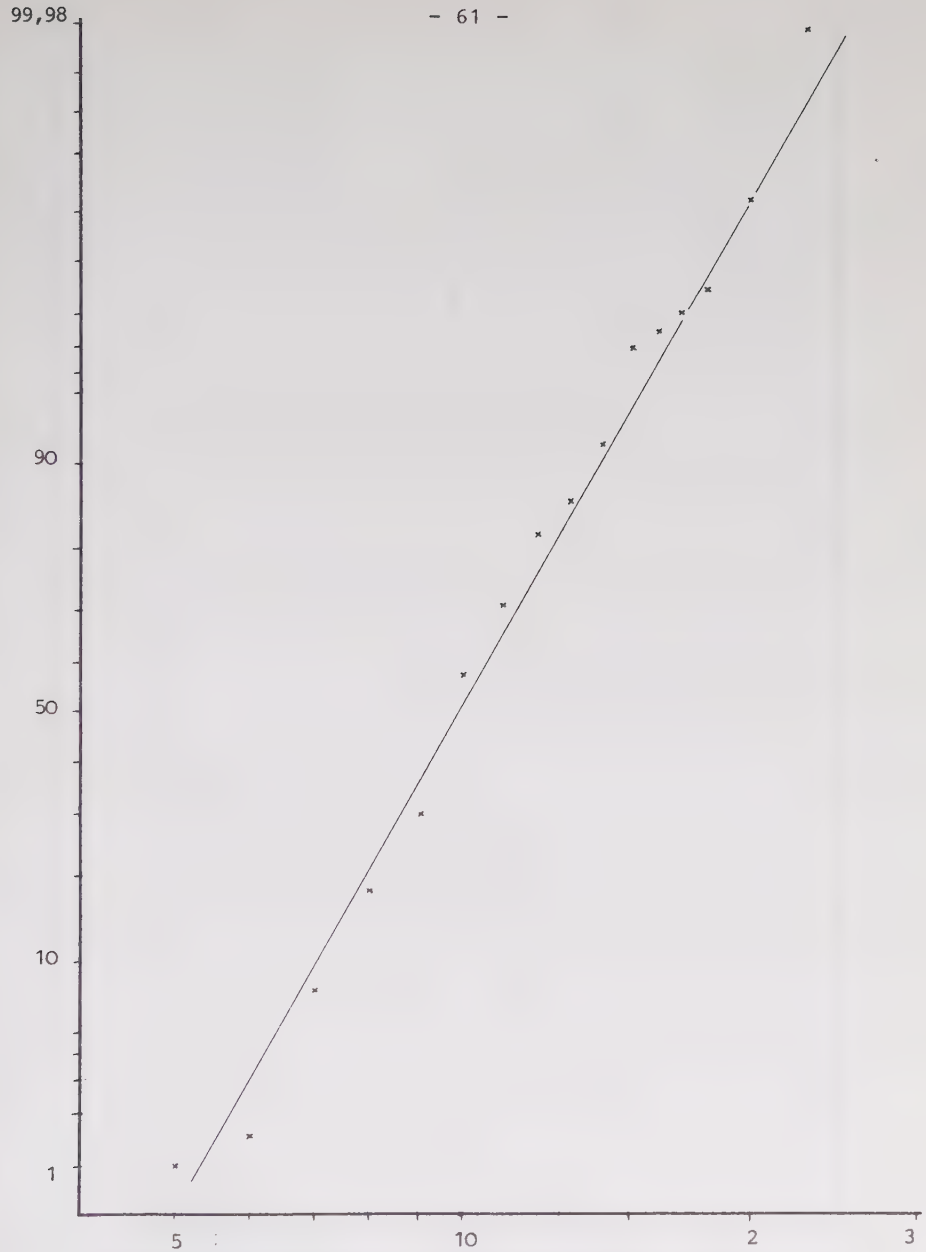


Abbildung 26: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 19)

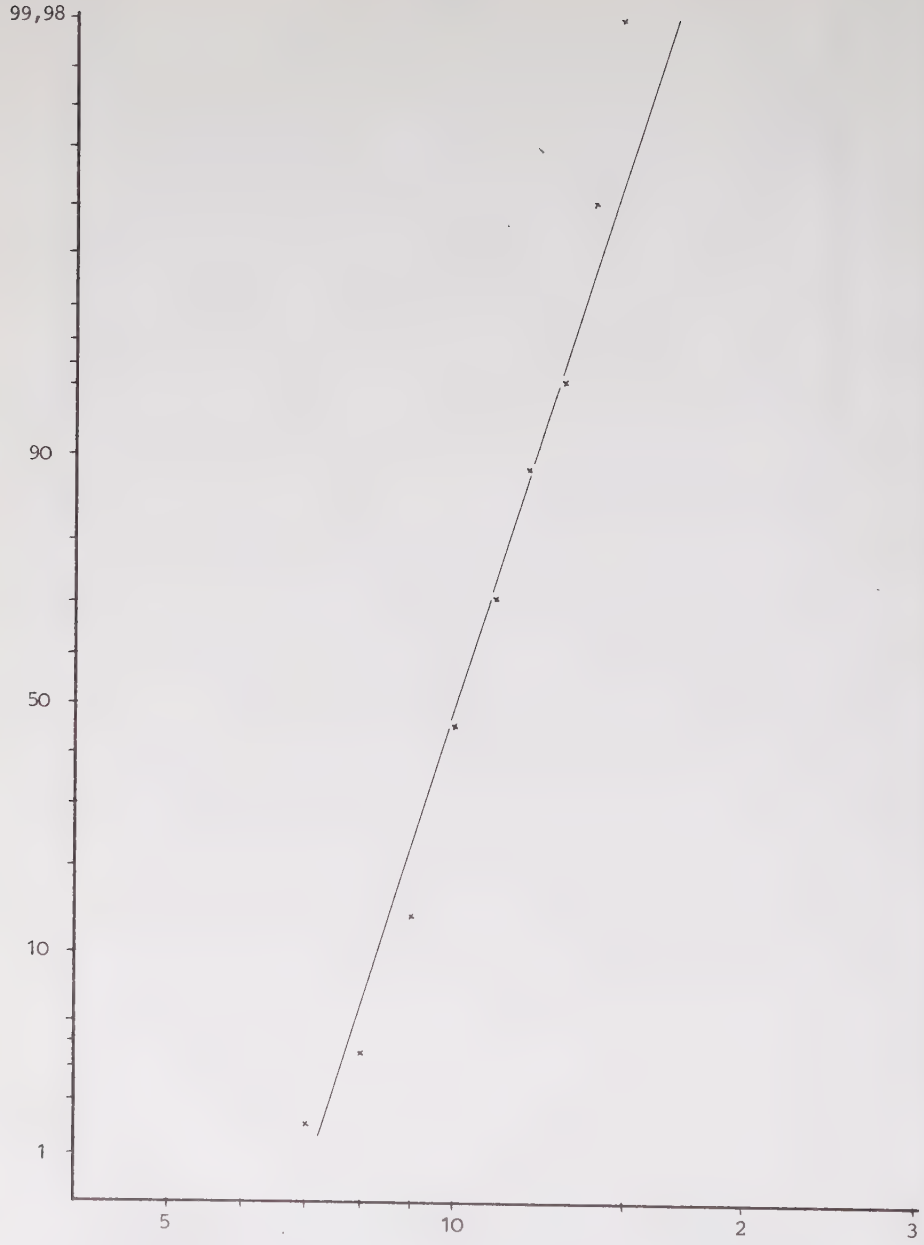


Abbildung 27: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 20)

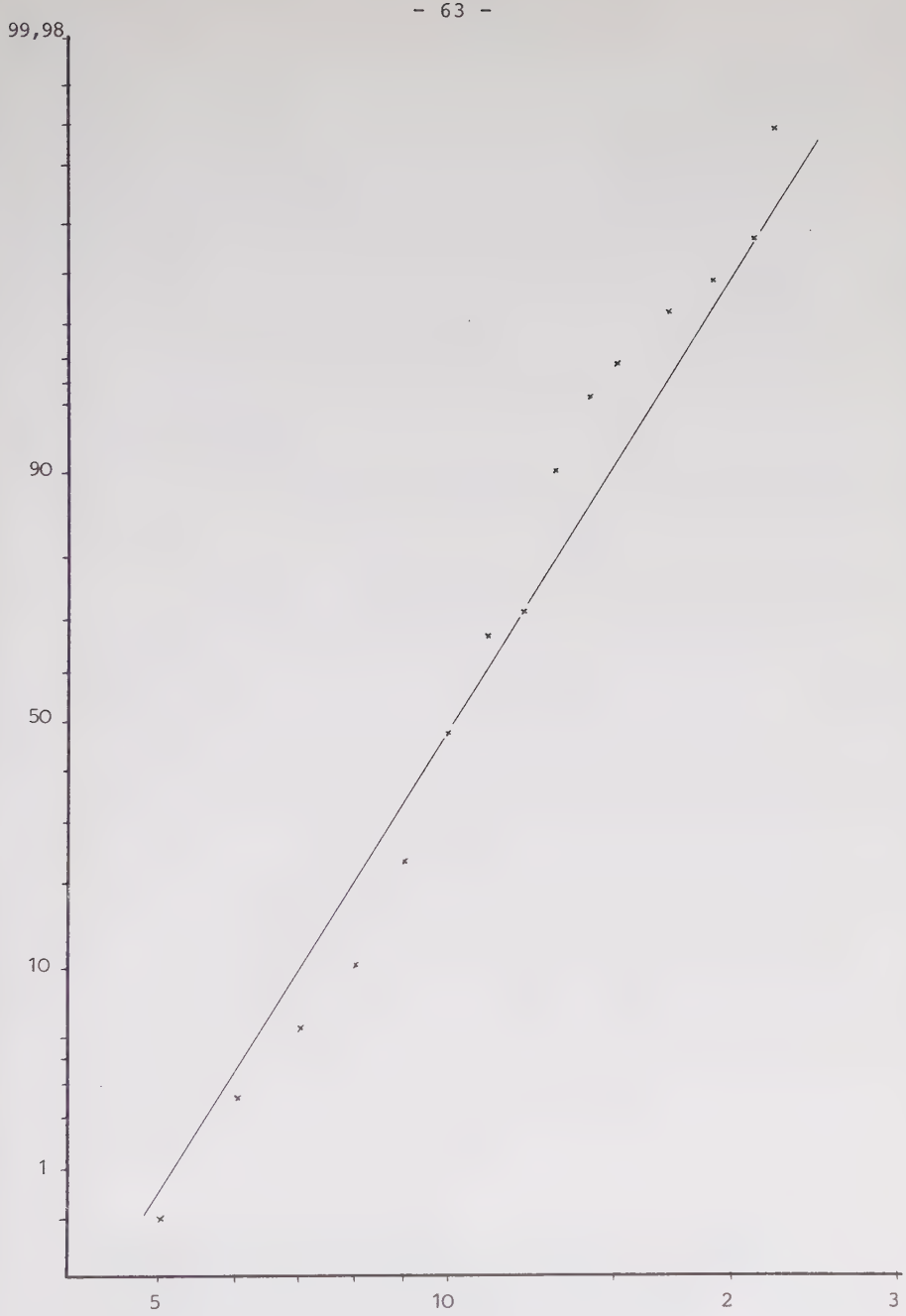


Abbildung 28: Prüfung auf Normalverterteilung (Präparat 21)

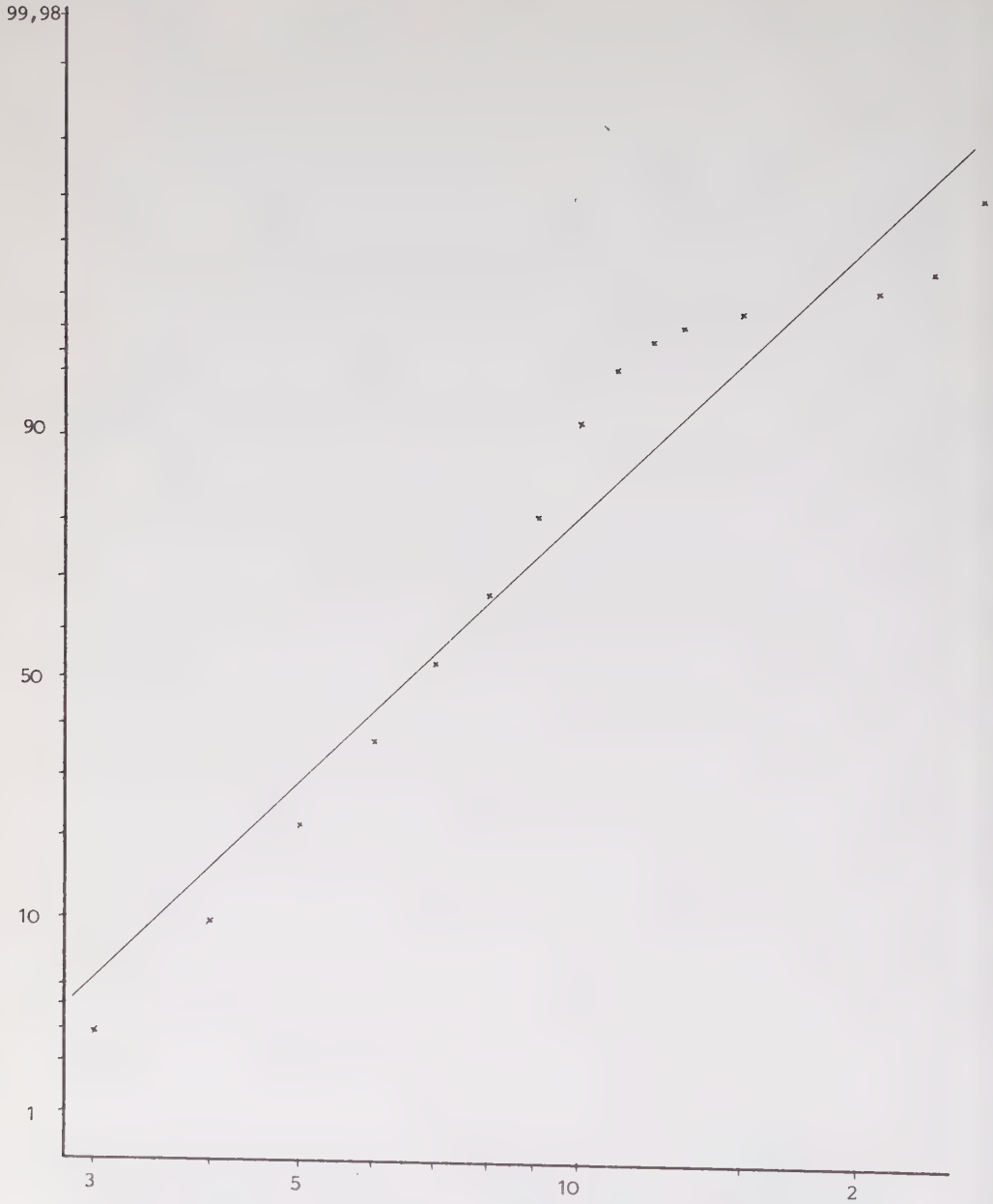


Abbildung 29: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 22)

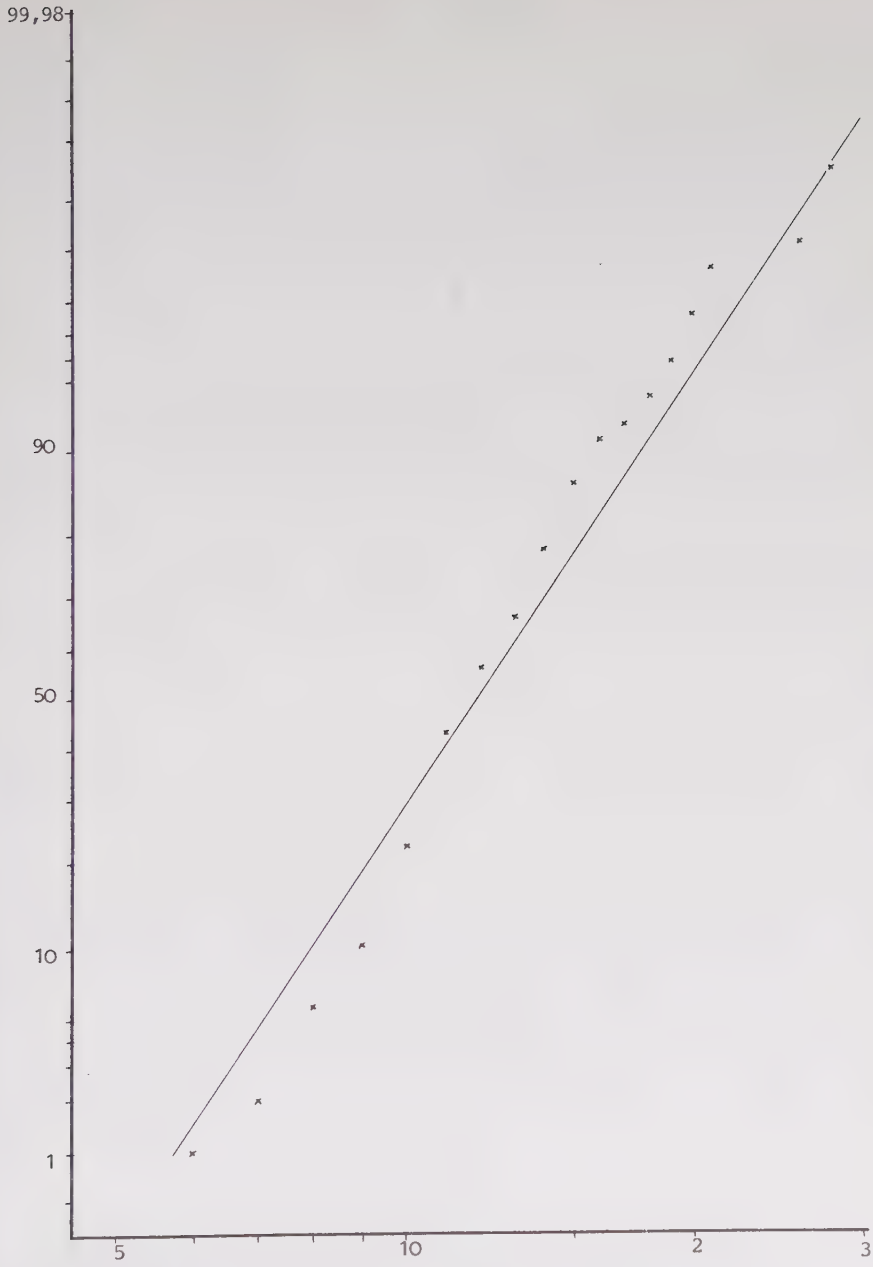


Abbildung 30: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 23)

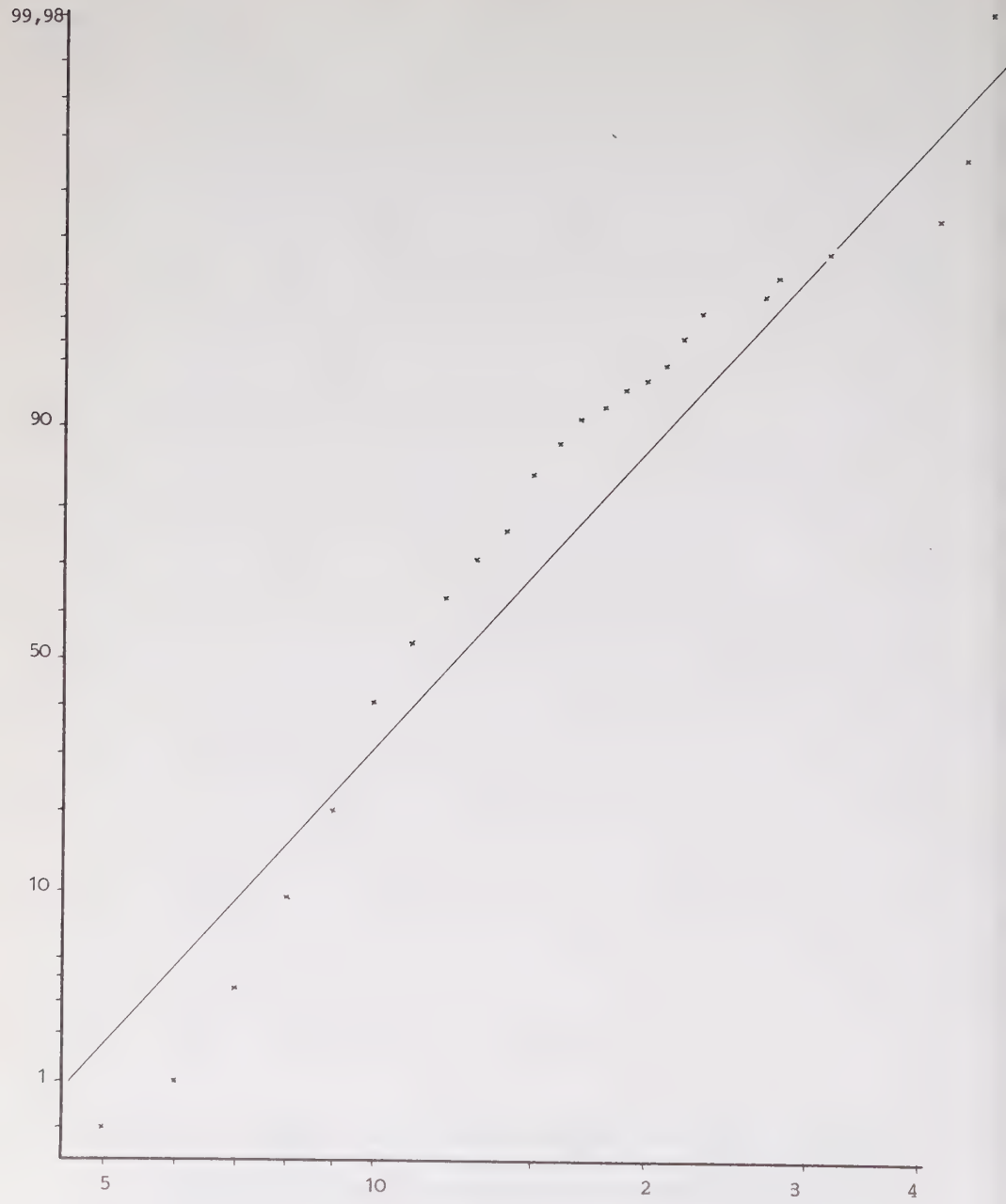


Abbildung 31: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 24)

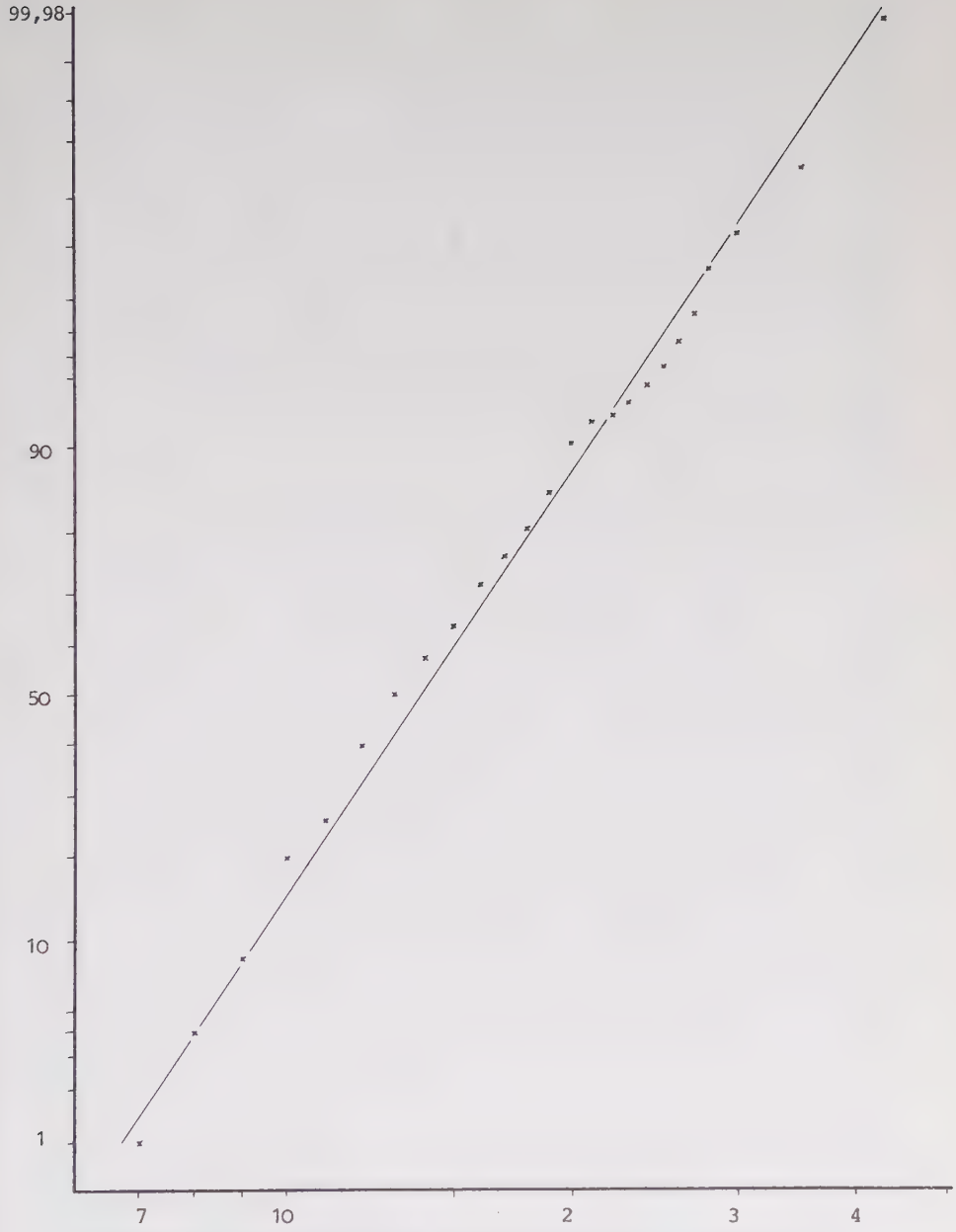


Abbildung 32: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 25)

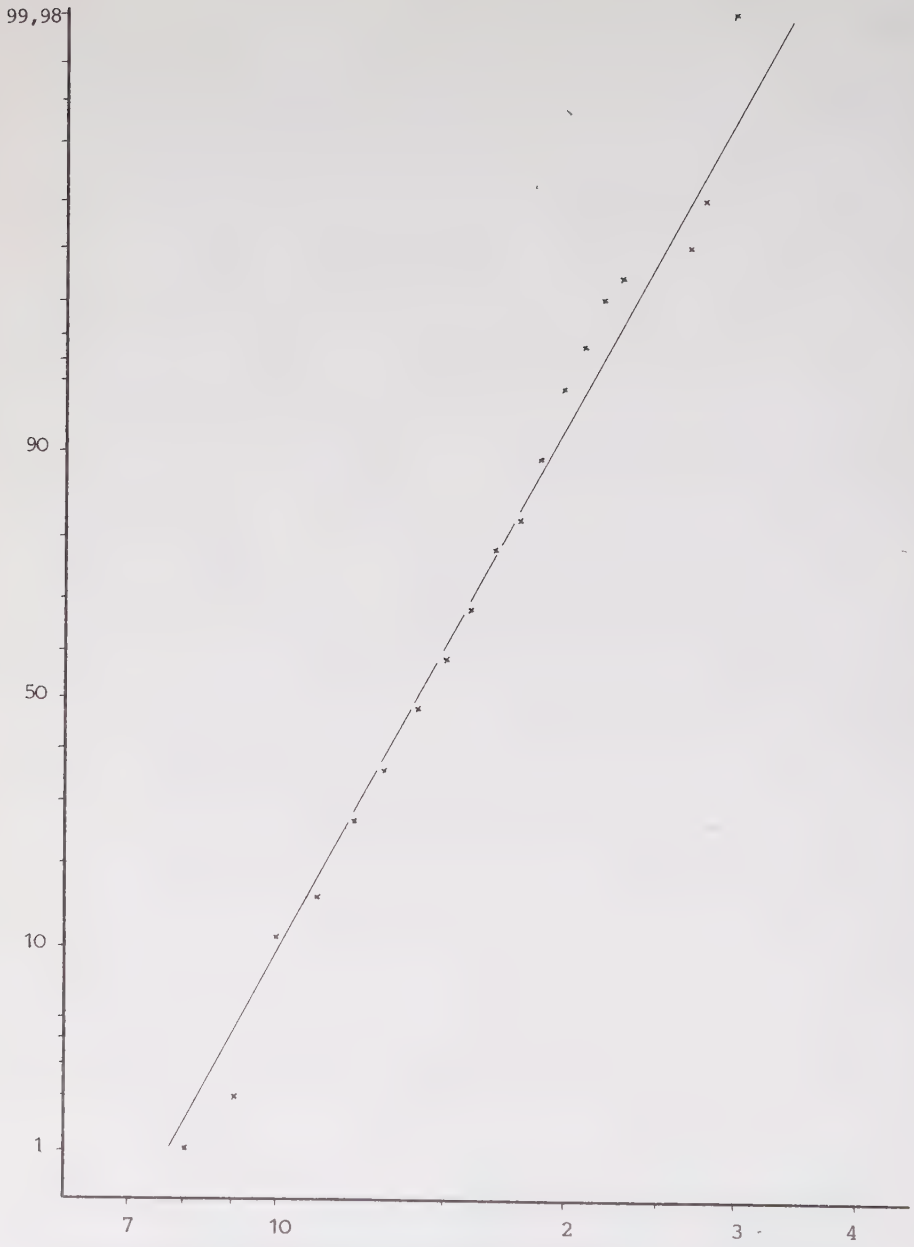


Abbildung 33: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 26)

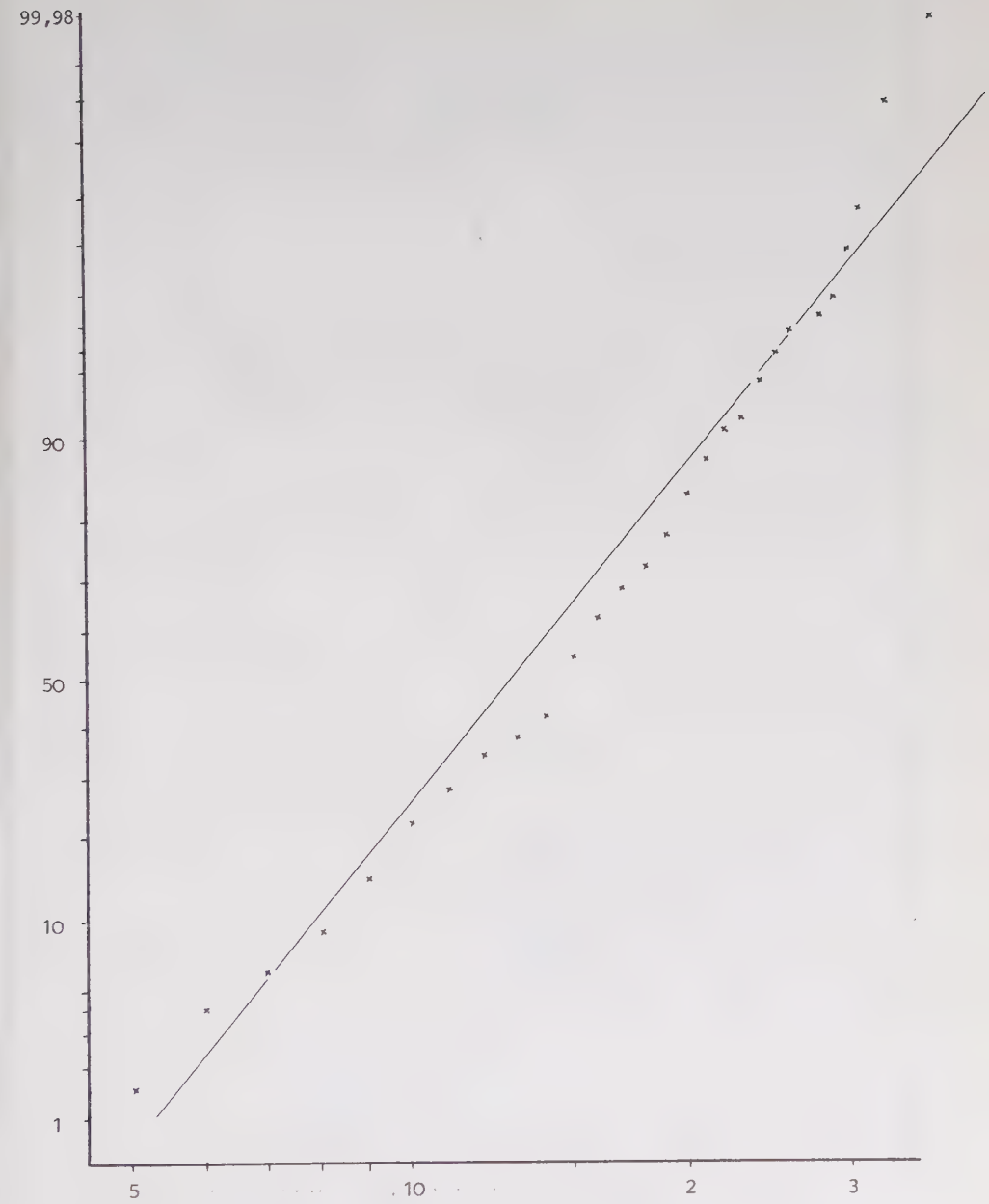


Abbildung 34: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 27)

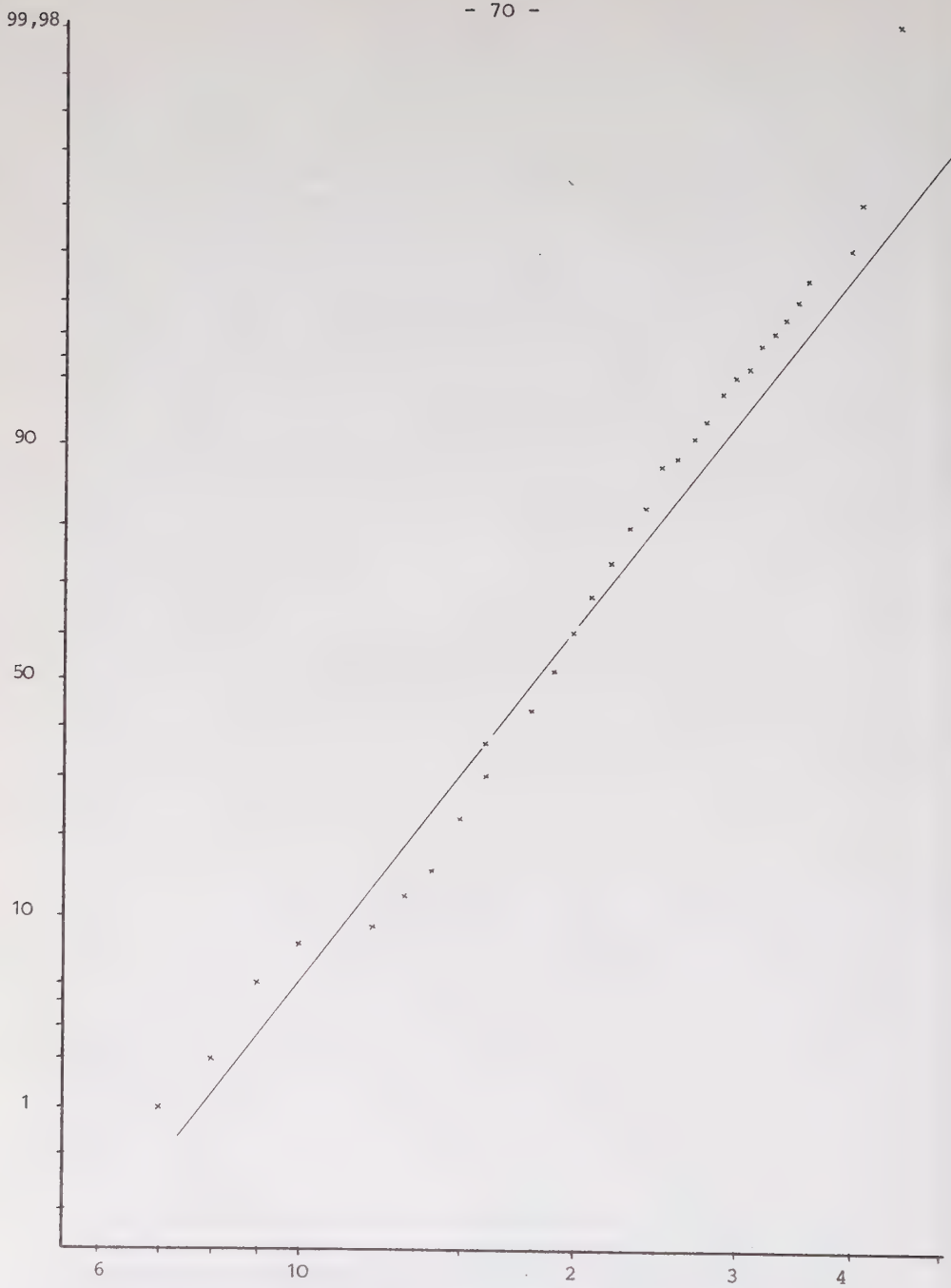


Abbildung 35: Prüfung auf Normalverteilung (Präparat 28)

b) Chi-Quadrat-Anpassungstest

Zur Prüfung der Hypothese, daß die vorhandenen Stichproben aus einer normalverteilten Grundgesamtheit stammen, verwenden wir den Chi-Quadrat-Anpassungstest.

Wir berechnen $x_o^2 = \frac{\sum (f_i - E)^2}{E}$

(E = Erwartungshäufigkeit),

unter der Verwendung folgender Formeln:

Mittelwert $\bar{x} = \frac{\sum f_i \cdot x_i}{n}$

Standardabweichung $s = \sqrt{\frac{\sum f_i \cdot x_i^2 - \frac{1}{n} - (f_i \cdot x_i)^2}{n - 1}}$

Standardnormalvariable $z = \frac{(x_i - \bar{x})}{s}$

Ordinate von f(z) $= \frac{1}{\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{z}{2}^2}$

Konstante K $= \frac{n \cdot b}{s}$

Klassenzahl k = Anzahl der Klassen unter Berücksichtigung von E

Freiheitsgerade FG = k - 1 - 2

Die Klassenbreite b beträgt in allen Fällen 0,1. Gegen die Normalitätshypothese ist somit nicht einzuwenden, wenn Chi_o^2 kleiner als Chi^2 ist.

Dies läßt sich in entsprechenden Tabellen (63, Tab. 28, S. 112) kontrollieren.

Die Berechnungen ergeben, daß in nur einem Fall (Präp. 28, anaplastisches Karzinom) Normalverteilung auf 10-prozentigem Signifikanzniveau vorliegt, in 3 Fällen (Präp. 4, 9, 16) ergibt sich ein 5-prozentiges Signifikanzniveau, in 2 Fällen ein 2,5-prozentiges, in einem Fall ein 1-prozentiges und in 2 Fällen ein 0,1-prozentiges. (Präp. 1, 6 - 2,5 %; Präp. 27, Hämangiopericytom 1 %, Präp. 2, 7, 14 - 0,1 %).

Tabellen 10 - 14: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 1 - 28).

Tabelle 10: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 1 - 6)

	Präp. 1	2	3	4	5	6
$\bar{x}$	0,617	0,770	0,800	0,854	0,936	0,937
s	0,149	0,206	0,200	0,199	0,183	0,251
K	137,6	97,6	100,5	103,5	116,9	81,7
k	8	9	10	11	9	14
FG	5	6	7	18	6	11
Chi^2_0	12,52	19,63	64,40	13,86	50,01	21,01
a	0,025	0,001	0,001	0,050	0,001	0,025
Chi^2	12,83	22,46	24,32	15,51	22,46	21,92

Tabelle 11: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 7 - 12)

	Präp. 7	8	9	10	11	12
$\bar{x}$	0,938	0,949	0,950	0,953	0,954	0,957
s	0,371	0,271	0,271	0,254	0,287	0,285
K	54,2	92,6	94,9	79,5	70,4	72,6
k	17	12	12	13	14	13
FG	14	9	9	10	11	10
Chi^2_0	29,93	31,72	16,00	33,98	84,14	56,39
a	0,001	0,001	0,050	0,001	0,001	0,001
Chi^2	36,12	27,88	16,92	29,59	31,26	29,59

Tabelle 12: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 13 - 18)

	Präp. 13	14	15	16	17	18
$\bar{x}$	0,981	1,008	1,028	1,034	1,045	1,063
s	0,220	0,358	0,358	0,199	0,193	0,352
K	92,27	54,74	102,01	105,69	58,23	93,18
k	11	16	10	10	13	12
FG	8	13	7	7	10	9
Chi^2_0	21,66	68,96	11,96	34,81	51,91	51,58
a	0,001	0,001	0,050	0,001	0,001	0,001
Chi^2	26,13	34,53	14,07	24,32	29,59	27,88

Tabelle 13: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 19 - 22)

	Präp. 19	20	21	22
$\bar{x}$	1,082	1,087	1,092	0,770
s	0,142	0,223	0,238	0,359
K	144,4	84,5	85,7	57,1
k	8	12	12	12
FG	5	9	9	9
Chi^2_0	24,01	65,39	54,37	38,57
a	0,001	0,001	0,001	0,001
Chi^2	20,52	27,88	27,88	27,88

Tabelle 14: Prüfung auf Normalverteilung nach dem Chi-Quadrat-Anpassungstest (Präparate 23 - 28)

	Präp. 23	24	25	26	27	28
$\bar{x}$	1,268	1,270	1,470	1,503	1,540	1,970
s	0,339	0,553	0,515	0,362	0,569	0,616
K	60,2	36,7	39,0	56,1	35,3	32,5
k	15	19	21	10	24	27
FG	12	16	18	7	21	24
Chi^2_0	267,14	120,42	52,27	1964,6	34,57	31,79
a	0,001	0,001	0,001	0,001	0,010	0,100
Chi^2	32,91	39,25	42,31	24,32	37,57	33,20

Hinsichtlich der Verteilung können also keine Kriterien zur Differenzierung der Karzinome und Nichtkarzinome gewonnen werden.

Als geeignete Methode erscheint hingegen ein Vergleich der Mittelwerte. Zur Prüfung auf Ungleichheit der Mittelwerte ziehen wir den U-Test heran.
Die Nullhypothese lautet:

$$\bar{x}_{NC} = \bar{x}_{C}$$

In Anlehnung an Sachs werden die Mittelwerte $\bar{x}$ der zugrundeliegenden Stichproben in eine Reihenfolge bezüglich der Kerngröße gebracht und ihnen Rangzahlen zugeordnet. Ihnen wird (in der ersten Spalte der Tabelle 15) die entsprechende Präparatennummer zugeordnet (Präparate 1 - 21 Nichtkarzinome - Präparate 22 - 28 Karzinome):

Tabelle 15: U-Test zur Differenzierung der Mittelwerte der Karzinome und der Nichtkarzinome.

Tabelle 15: U-Test zur Differenzierung der Mittelwerte der Karzinome und der Nichtkarzinome

Präparate-Nr.	mittlere Kerngröße (cm^2)	Rangzahl
1	0,617	1
2	0,770	2,5
22	0,770	2,5
3	0,800	4
4	0,845	5
5	0,936	6
6	0,937	7
7	0,938	8
8	0,949	9
9	0,950	10
10	0,953	11
11	0,954	12
12	0,957	13
13	0,981	14
14	1,008	15
15	1,028	16
16	1,034	17
17	1,045	18
18	1,063	19
19	1,082	20
20	1,087	21
21	1,092	22
23	1,268	23
24	1,270	24
25	1,470	25
26	1,503	26
27	1,540	27
28	1,970	28

Die Anzahl der Nichtkarzinome sei m (m = 21), die der Karzinome n (n = 7). Die Summe der auf die Stichproben der Nichtkarzinome entfallenden Rangzahlen wurde bezeichnet mit R_{NC}, $R_{NC} = \sum R_i$ ($R_{NC} = 250{,}5$); die Summe der auf die Stichproben der Karzinome entfallenden Rangzahlen dementsprechend mit

$$R_C \text{ , } R_C = \sum R_{i\,(C)} \quad (R_C = 155{,}5).$$

Aus R_{NC} und R_C berechnen sich die Größen U_{NC} und U_C wie folgt:

$$U_{NC} = mn + \frac{m\,(m+1)}{2} - R_{NC} \text{ , } \quad (U_{NC} = 127{,}5)$$

$$U_C = mn + \frac{n\,(n+1)}{2} - R_C \text{ , } \quad (U_C = 19{,}5)$$

Da U_C kleiner ist als die entsprechende Prüfgröße

$U_{(m;\,n;\,a)}$, $(U_{(21;\,7;\,0{,}005)} = 25)$,

wird die Nullhypothese verworfen. Zwischen den Mittelwerten der Nichtkarzinome und der Karzinome besteht also eine signifikante Ungleichheit, und zwar auf dem hohen Niveau von 0,5 %.

Diskussion

Ausgangspunkt unserer Untersuchung war die Beobachtung, daß gutartige Zellpopulationen infolge mitotischer Teilung einer Kumulierung des Zellkernvolumens in Größenklassen bestimmter Progression (Jacobj - Phänomen) unterliegen, also eine diskontinuierliche Anisokaryose aufweisen, maligne Prozesse jedoch vornehmlich durch eine amitotische Zellteilung gekennzeichnet sind und so zu einer kontinuierlichen Kerngrößenverteilung führen.

In der vorliegenden Untersuchung sollte die Frage beantwortet werden, ob durch morphometrische Messungen an Zellkernen benigner und maligner Strumen dieses unterschiedliche Verhalten bezüglich der Zellteilung objektivierbar sei.

Die Übertragung der planimetrisch bestimmten Kerngrößen benigner und maligner Zellen in Häufigkeitspolygone (Abbildungen 1 - 7) ergab einen bei den Nichtkarzinomen prozentual größeren Anteil an eingipfligen Häufigkeitsfunktionen als bei den Karzinomen, die meist mehrgipflige Häufigkeitsfunktionen aufweisen. Zusätzlich ist bei den Karzinom-Stichproben eine größere Spannweite zu beobachten. Trotz dieser unterschiedlichen Merkmale der einzelnen Stichproben kann jedoch aus dieser Beobachtung kein signifikantes Unterscheidungskriterium gewonnen werden, da auch von dieser Regel abweichendes Verhalten einzelner Zellpopulationen festgestellt wurde.

Die Vermutung, daß die vorliegenden Daten einer Normalverteilung unterliegen, schien sich nach der Eintragung in ein doppeltlogarithmisches Wahrscheinlichkeitsnetz zu bestätigen (Abbildungen 8 - 35), da die Meßdaten relativ gut durch eine Ausgleichsgerade angenähert werden konnten. Da jedoch die Verwendung des Wahrscheinlichkeitsnetzes eine normalverteilte Stichprobe zugrundelegt (34), konnte nicht eindeutig auf Normalverteilung geschlossen werden.

Die Hypothese, daß es sich um normalverteilte Stichproben handelt, konnte durch den Chi-Quadrat-Test nur in 35,7 % der untersuchten Fälle auf unterschiedlichem Signifikanzniveau angenommen werden. Bei den gutartigen Strumen ergab sich Normalverteilung in 38,1 % (8 von 21 Fällen), davon 3 Fälle auf einem Signifikanzniveau von 5 %, 3 Fälle auf einem Niveau von 2,5 % und 2 Fälle besaßen ein Signifikanzniveau von 0,1 %. Bei den Karzinomen konnte die Hypothese in 2 Fällen (28,6 %) auf einem Signifikanzniveau von 1 % bzw. 10 % angenommen werden. Untersucht man die Stichproben zum besseren Vergleich auf dem festen Signifikanzniveau $a = 0,1$, so kann nur noch 1 Stichprobe als normalverteilt bezeichnet werden. Dies zeigt, daß eine Zuordnung der Nichtkarzinome und Karzinome zu Normalverteilung bzw. Nichtnormalverteilung in den untersuchten Fällen nicht vorgenommen werden konnte. Das kann seine Ursache aber auch im Stichprobenumfang von nur 28 Strumen und der Heterogenität ihrer Histologie haben.

Offensichtlich unterscheiden sich die Karzinome und benignen Strumen jedoch hinsichtlich der unterschiedlichen Spannweite der Zellkerndurchmesser. Während die Anzahl der Klassen der Kerngrößen bei den Nichtkarzinomen im Durchschnitt einen Wert von 13,7 ausmacht, lediglich zwei benigne Strumen (Präp. 7, 14) besaßen mehr als 16 Klassen (Tabellen 10-13), lag die Klassenzahl der Karzinome im Mittel bei 23,6 , zwei Karzinome (Präp. 23, 26) besaßen 19 Klassen und nur ein Karzinom (Präp. 22) entsprach mit einer Anzahl von 16 Klassen (Tabellen 13-14) nicht der Vorstellung einer deutlich größeren Spannweite der Klassen der Karzinome gegenüber den Nichtkarzinomen.

Diese Beobachtung belegte die Untersuchung auf Gleichheit der Mittelwerte bei den Stichproben.

Diese Beobachtung konnte objektiviert werden durch Untersuchung beider Stichproben auf Gleichheit der Mittelwerte. Der U-Test bestätigte die Unterschiede der Mittelwerte auf einem Signifikanzniveau von 0,5 %, so daß durch weiterführende Untersuchungen an großen Kollektiven vielleicht eine Schranke S gefunden werden kann, die mit noch zu berechnender Wahrscheinlichkeit aussagen könnte, ob es sich je nach Lage des Mittelwertes einer Stichprobe um Zellen einer benignen bzw. malignen Population handelt.

Möglicherweise könnte durch die Verwendung elektronischer Karyometer der bei uns durch die manometrische Kerngrößenbestimmung aufgetretene Fehler von ungefähr 3,6 % eliminiert werden, so daß die Aussagefähigkeit der Methode durch Verringerung des zufälligen Fehlers verbessert würde.

Zusammenfassung

Die zytologischen Ausstriche von 21 histologisch gesicherten benignen und histologisch gesicherten malignen Strumen wurden morphometrisch untersucht, um zu prüfen, inwieweit aus den Kerngrößen Rückschlüsse auf die Dignität zu ziehen sind.

Die statistische Analyse erfolgte durch Bestimmung der Kerngrößen in absoluter und relativer Häufigkeitsverteilung sowie durch Prüfung auf Normalverteilung mittels des Wahrscheinlichkeitsnetzes und des Chi-Quadrat-Anpassungstestes. Darüberhinaus wurde ein Vergleich auf Ungleichheit der Mittelwerte beider Populationen angestellt.

Nach unseren Ergebnissen weisen die Nichtkarzinome eine eingipflige Häufigkeitsfunktion auf. Für die Karzinome ist eine mehrgipflige Häufigkeitsverteilung und eine größere Spannweite der Kernklassen kennzeichnend, wobei sich jedoch keine deutliche Signifikanz bezüglich dieser Phänomene ergab. Eine diskontinuierliche Kerngrößenverteilung benigner Zellen infolge mitotischer Teilung und ein kontinuierliches Kerngrößenmuster maligner Zellen infolge amitotischer Zellteilung (47) lies sich also karyometrisch nicht verifizieren. Auch konnte keine Zuordnung der Nichtkarzinome zur Normalverteilung und der Karzinome zur Nichtnormalverteilung gefunden werden. Benigne wie maligne Strumen wiesen beide Phänomene auf. Die Prüfung auf Gleichheit der Mittelwerte beider Stichproben zeigte jedoch signifikant größere Kernflächen der malignen Zellen.

Literaturverzeichnis

1. Bajardi, F. : Anwendungsgebiete und Resultate der Zytodiagnostik
Wien Med Wochenschr 120, 1970

2. Bechthold, R.
Gretillat, P.A.
König, M.P.
Pedrinis, E.
Rösler, H. : Die Bedeutung des sogenannten kalten Knotens in der Kropfchirurgie
Schweiz Med Wschr 104, 1974

3. Börner, W. : Neue Trends in der nuklearmedizinischen Schilddrüsendiagnostik
Med Welt 20, 1975

4. Börner, W.
Lautsch, M.
Moll, E.
Romen, W. : Die diagnostische Bedeutung des "kalten Knotens" im Schilddrüsenszintigramm
Med Welt 17, 1968

5. Börner, W.
Franke, H. : Neuere Gesichtspunkte zur Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Langenbecks Archiv klin Chir 14, 1965

6. Catalona, W.J.
Engelman, K.
Ketchman, A.S.
Hammond, W.G. : Familial medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid adenoma
Cancer 28, 1971

7. Droese, M. : Zytologische Erfassung follikulärer Schilddrüsenkarzinome durch Feinnadelpunktion
Med Klin 21, 1976

8. Emrich, D.
Hottenbacher, F.
Bähre, M.
Mühlen, A. v. zur
Hesch, R.D.
Köbberling, J.
: Pathophysiologie und Diagnostik des autonomen Adenoms
Med Klin 15, 1977

9. Ernst, H.
Stephan, G.
: Der "kalte Bezirk" im Schilddrüsenszintigramm
Institut für Med u. Biol

10. Finsterer, H.
Prechtel, K.
Junginger, T.
: Zytologische Differentialdiagnose maligner Schilddrüsenerkrankungen
Vergleich zwischen Punktionszytologie und Histologie
Verh Dtsch Ges Path 57, 1973

11. Fletcher, J.R.
: Medullary carcinoma of the thyroid gland
Arch Surg 100, 1970

12. Frahm, H.
Smejkal, V.
Schumacher, P.
: Grundlagen der Schilddrüsenzytologie
Med Welt 22, 1971

13. Freyschmidt, P.
: Kalte Knoten der Schilddrüse
Schilddrüsenerkrankungen, 1. Aufl.
S. 142, 1968, Thieme Stuttgart

14. Fridrich, R.
: Besondere Gesichtspunkte bei der Diagnose und Therapie der Struma maligna
Schweiz Med Wschr 96, 1966

15. Galvan, G. : Feinnadelpunktion und Zytodiagnostik kalter Strumaknoten im Strumaendemiegebiet
Dtsche Med Wschr 32, 1970

16. Galvan, G.
Pohl, G.B. : Feinnadelpunktion und zytologische Auswertung von 2523 kalten Strumaknoten
Dtsche Med Wschr 98, 1973

17. Glanzmann, C.
Horst, W.
Lütolf, U.M. : Therapie und Prognose der Struma maligna
Therapiewoche 1, 1977

18. Hämmerli, G. : Zytophotometrische und zytogenetische Untersuchungen an knotigen Veränderungen der menschlichen Schilddrüse
Schweiz Med Wschr 100, 1970

19. Haferkamp, O. : Morphologie des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27, 1977

20. Hauptmann, E.
Crepinko, I.
Skrabalo, Z. : Aspirationszytologie der Schilddrüse
Verhdl Dtsch Ges inn Med 78, 1972

21. Hedinger, C. : Zur pathologischen Anatomie der Schilddrüsenerkrankungen
Schweiz Ges für Zytol,
5. Arbeitstagung für klinische Zytologie

22. Heinze, H.G.
Pichlmaier, H. : Diagnostik und Therapie der Struma maligna
Internist 13, 1972

23. Hilgarth, M. : Verläßlichkeit und Fehlbeurteilungsbereiche der zytologischen Tumordiagnostik
Zeitschr. für Allgemeinmed 16, 1977

24. Horster, F.A.
Wildmeister, W. : Zytologie bei Schilddrüsenkarzinom
Therapiewoche 1, 1977

25. Janzer, R.C. : C-Zellen der Schilddrüse
Schweiz Med Wschr 108, 1978

26. Junginger, T.
Finsterer, H.
Pichlmaier, H. : Die Punktionsdiagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Münch Med Wschr 115, 1973

27. Junginger, T.
Finsterer, H.
Pichlmaier, H.
Spelsberg, F.
Hochleitner, R. : Die Zytodiagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Med Klin 67, 1972

28. Kaick, G. van : Die onkozytären Geschwülste der Schilddrüse
Med Welt 15, 1970

29. Kirstaeter, H.J.
Engel, W.
Gehrmann, C. : Cytodiagnostik kalter Schilddrüsenknoten
Verh dtsch Ges inn Med 76, 1970

30. Kleibel, F. : Epidemiologie und ätiologische Faktoren maligner Turmoren beim Menschen
Therapiewoche 4, 1977

31. Klein, E.
Kracht, J.
Krüskemper, H.L.
Reinwein, D.
Scriba, P.C.
: Praxis der Schilddrüsendiagnostik
Dtsch med Wschr 98, 1973

32. Klein, E.
Kracht, J.
Krüskemper, H.L.
Reinwein, D.
Scriba, P.C.
: Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten (Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie)
Dtsch med Wschr 98, 1973

33. Krasemann, P.H. : Indikationen zur Strumaresektion
Klinikarzt, 9, 1976

34. Kreyszig, E. : Statistische Methoden und ihre Anwendungen, 1965, Vandenhoeck & 19 Ruprecht

35. Koehler, I.
Löw, I.
Löw, O.
: Untersuchungen zur Quantitativen Morphologie. Zur Karyometrie an der Schilddrüse
Z mikrosk anat Forsch 87, 1973

36. Labhart, A. : Klinik der zytologisch erfaßbaren Schilddrüsenerkrankungen
Schweiz Ges für Zytol,
5. Arbeitstagung der klin Zyt

37. Leidl, E.
Alber, G.
: Schilddrüsendiagnostik
Fortschr d Med 14, 1977

38. Löw, O.
Machnik, G.
: Morphometrie an endokrinen Organen, Karyometrie an Schilddrüsen von Hunden und Schweinen nach Applikation von Turisynchron und Suisynchron
Arch exp Veterinärmed 28, 1974

39. Lopez Cardozo, P. : Die moderne klinische Zytologie in der Krebsdiagnostik
Jb ärztl Fortbild 12, 1964

40. Grewe, H.E.
Marx, E. : Die maligne Struma. Behandlung und Nachbeobachtung von 70 Patienten
Med Welt 51, 1968

41. Marzotko, D.
Scharf, J.H.
Lötsch, A. : Haryometrische Befunde an Schilddrüsenepithel männlicher Albinoratten nach experimenteller Beeinflussung endokriner Regelkreise
Gegenbaurs morphol Jahrb 114, 1969

42. Mattes, P.
Kampshoff, E. : Klinik des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 1, 1977

43. Merkle, P.
Kampshoff, E. : Epidemiologie des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 1, 1977

44. Meyer, G.
Adam, W.E. : Nuklearmedizinische Diagnostik des Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27, 1977

45. Myren, J.
Sivertssen, E. : Thin needle biopsy of thyroid gland in the diagnosis of thyrotoxicosis
Acta endocr 39, 1962

46. Nilsson, G.
Söderström, N.
Telenius, M. : Diagnosing thyroid carcinoma
Lancet II, 1970

47. Nilsson, G. : Lymphoid iniltration in toxic goitres studied with fine needle aspiration biopsy
Acta endocrin 71, 1972

48. Nilsson, G. : Fine needle aspiration studies on the Askanazy cells in lymphoid goiter
Acta endocrin 70, 1972

49. Nilsson, G. : Nuclear size classes in fine needle aspirates from toxic goitres
Acta endocrinol 70, 1972

50. Nilsson, G. : Cellkärnans Storleksklasser-Jacobj Fenomenet
Lakartidningen 71, 1974

51. Nilsson, G. : Nuclear size classes in the follicular epithelium of lymphoid thyroiditis
Acta pathol microbiol Scand 84, 1976

52. Pabst, H.W.
Strohm, J.
Numberger, S.
Schendel, S. : Clinical aspects and therapy of malignant thyroid gland tumors
Ther Umschau 18, 1961

53. Pedio, G.
Nadig, J.
Hedinger, C. : Die Bedeutung der Feinnadelpunktion bei der Abklärung von Schilddrüsenmalignomen
Schweiz med Wschr 107, 1977

54. Pedio, G. : Zytologische Diagnose der Schilddrüsenerkrankungen durch Feinnadelpunktion
Schweiz Ges für klin Zyt,
5. Arbeitstagung für klin Zyt

55. Pfannenstiel, P. : Nuklearmedizinische in-vivo Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Klinikarzt 9, 1976

56. Pfannenstiel, P. : Kritische Bewertung der Schilddrüsenszintigraphie
Med Klin 1, 1977

57. Pörtener, J.
Ungeheuer, E. : Über die Häufigkeit der Struma maligna und ihre therapeutische Konsequenz
Med Welt 21, 1967

58. Löhrs, U. : Die pathologische Anatomie der Struma maligna
Chirurg 47, 1976

59. Reinwein, D. : Der maligne Solitärknoten der Schilddrüse
Med Welt 48, 1976

60. Reinwein, D.
Schwarz, K.
Scriba, P.C. : Klassifikation der Schilddrüsenkrankheiten
Dtsch med Wschr 96, 1971

61. Reisert, P.M. : Die Knotenstruma: benigne-maligne ?
Therapiewoche 48, 1974

62. Reisert, P.M. : Der heutige Stand der Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen
Arch Ohr-, Nas- u. Kehlk. Heilk, 1972

63. Sachs, L. : Angewandte Statistik
5. Aufl. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York, 1978

64. Schacht, U.
Mannfeld, U. : Über szintigraphisch kalte Knoten und die Struma maligna
Dtsche med Welt 29, 1970

65. Schemmel, K. : Therapie der Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 50, 1973

66. Skrabalo, Z. : Diagnostik der Schilddrüsenerkrankungen
Therapiewoche 35, 1973

67. Lowhagen, T.
Sprenger, E. : Cytologic presentation of thyroid tumors in aspiration biopsy smear
A review of 60 cases
Acta cytol 18, 1974

68. Söderström, N.
Akerman, M.
Telenius-Berg, M. : Diagnosis of medullary carcinoma of the thyroid by fine needle aspiration biopsy
Acta med scand 197, 1974

69. Wacha, H.
Ungeheuer, E.
Berner, H. : Zur Prognose der Struma maligna
Med Klin 73, 1978

70. Wildmeister, W.
Kurz, E.
Horster, F.A.
Berger, H.
Horstmann, H.
Baust, P. : Zur diagnostischen Bedeutung der Schilddrüsenaspirationspunktion und Cytologie bei Schilddrüsenkrankheiten
Verh Dtsch Ges inn Med 78, 1972

71. Wildmeister, W. : Frühdiagnose der Schilddrüsenmalignome
Fortschr der Med 14, 1977

72. Wildmeister, W.
Degenhardt, B. : Zur Diagnose des "kalten Knotens" der Schilddrüse
Med Welt 24, 1973

73. Witte, S. : Gegenwärtiger Stand der gastroenterologischen Zytodiagnostik
Dtsch Ärzteblatt 11, 1973

74. Woenckhaus, J.W.
Klemm, D. : Technik und klinische Bedeutung der Schilddrüsenaspirationspunktion
Therapiewoche 50, 1973

75. Wohlenberg, H. : Stellenwert der Feinnadelbiopsie in der Schilddrüsendiagnostik
Therapiewoche 27, 1977

76. Zach, J. : Die Zytologie der serösen Höhlen
Internist 11, 1970

77. Ziegler, H.
Leitz, K.H.
Atay, Z.
Zeidler, M. : Möglichkeiten und Grenzen der diagnostischen Schilddrüsenpunktion
Langenbecks Arch Chir, 1972

78. Ziegler, R. : Klinik des medullären Schilddrüsenkarzinoms
Therapiewoche 27, 1977

79. Zimmermann, H.D.
Beneke, G. : Das medulläre Schilddrüsenkarzinom
Med Welt 10, 1969

80. Zittel, R.X.
Samin, P.
Sieweke, A.C. : Zur Klinik und Therapie der Struma maligna
Chirurg 39, 1968

81. Zuckschwerdt, L.
Franke, H.D.
Bay, V.
Montz, R.
Schneider, C. : Die maligne Struma
Chirurg 39, 1968

82. Riccabona, G.
Huber, P. : Die Lebensaussichten der malignen Strumen
Wien med Wschr 119, 1969

83. Riccabona, G. : Euthyreote und hypothyreote Struma
Ärztl Prax 68, 1967

Lebenslauf

Am 29. August 1951 wurde ich in Essen als Sohn des Theodor Bramkamp und seiner Ehefrau Regina, geb. Krieg geboren.

Von 1958 bis 1962 besuchte ich die Reuenbergschule in Essen - Dellwig, von 1962 das altsprachliche Gymnasium Haus Overbach bei Jülich, an dem ich im Juni 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Als Sanitätssoldat der Bundeswehr diente ich vom Juli 1970 bis Juli 1972 in Gießen, Koblenz und Rennerod.

Nach einsemestrigem Germanistikstudium an der Westfälischen Wilhelmsuniversität in Münster nahm ich im April 1973 das Studium der Humanmedizin an der Goethe - Universität in Frankfurt auf. Nach bestandener ärztlicher Vorprüfung im März 1975 setzte ich das Studium an den Universitätskliniken der Gesamthochschule Essen fort, wo ich im März 1976 den ersten Abschnitt der ärztlichen Prüfung bestand. Im April 1976 wechselte ich an die Medizinische Fakultät der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität zu Bonn. Hier erfolgte die ärztliche Prüfung des zweiten Abschnitts im März 1978, die des dritten Abschnitts im März 1979.

Seit dem 15. Mai 1979 arbeite ich als Assistenzarzt der Inneren Abteilung des St. Johannes Hospital in Bonn.